

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*THC/CBD (Sativex[®]) Spray zur Anwendung in der
Mundhöhle)*

Almirall Hermal GmbH

Modul 3 A

Zur Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem
Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	79
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	82
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	89
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	89
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	89
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	95

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: In der Literatur beschriebene Risikofaktoren, die mit der Entstehung von MS in Zusammenhang stehen könnten	18
Tabelle 3-2: Typische Symptome bei MS und deren Häufigkeit	20
Tabelle 3-3: Zahl der HMG072- und HMG234-Erkrankungen nach Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV/2016 des BVA [71]	29
Tabelle 3-4: GKV-Zielpopulation; MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik, deren Symptome unzureichend kontrolliert sind	30
Tabelle 3-5: Inzidenz der Spastik bei MS	32
Tabelle 3-6: HMG072- und HMG234-Erkrankungen nach Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid des BVA von 2011 – 2014 [80-83]	32
Tabelle 3-7: Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der mittelschweren bis schweren Spastik bei MS innerhalb der nächsten fünf Jahre	33
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-10: Zielpopulation Übersicht	36
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-15: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr	57
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	63
Tabelle 3-19: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr.....	65
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	66

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Baclofen (intrathekal) – Kosten pro Einheit.....	71
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für Baclofen (intrathekal)	73
Tabelle 3-23: Versorgungsdaten von Sativex [®] für 2014 – 2016 (Daten aus dem AVR).....	75
Tabelle 3-24: Berücksichtigung Kontraindikation Schizophrenie	75
Tabelle 3-25: Berücksichtigung von Abbruchraten	76
Tabelle 3-26: Berücksichtigung von Kontraindikationen und Abbruchraten	76
Tabelle 3-27: Titrationsschema nach Fachinformation.....	83
Tabelle 3-28: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung, 2010	90

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schematische Darstellung der expanded disability status scale (EDSS)

Quelle: Buzzard KA, Broadley SA, Butzkueven H (2012) [22] 19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEMPS	Medizinische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel in Spanien (<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i>)
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AVP	Apothekenabgabepreis
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BVA	Bundesversicherungsamt
CBD	Cannabidiol
DCP	<i>Decentralised Procedure</i> (Dezentrales Zulassungsverfahren)
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
DRG	<i>Diagnosis Related Groups</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD, engl. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , GM, engl. <i>German Modification</i>)
ITB	Intrathekales Baclofen
IU	<i>International Unit</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>

KI	Konfidenzintervall
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
MHRA	Medizinische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel in Großbritannien (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
Mill.	Millionen
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MS	Multiple Sklerose
MwSt.	Mehrwertsteuer
PKV	Private Krankenversicherung
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
RCT	<i>Randomized Clinical Trial</i>
RRMS	Schubförmig-remittierende Form der MS (engl. <i>Relapsing Remitting MS</i>)
RSaV	Risikostruktur-Ausgleichsverordnung
SGB	Sozialgesetzbuch
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
UE	Unerwünschte Ereignisse
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organisation</i>)
ZE	Zusatzentgelt
Ziff.	Ziffer
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Sativex[®] Spray zur Anwendung in der Mundhöhle (Wirkstoff: Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) im Verhältnis 1:1¹) ist in Deutschland zur „Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS)“ zugelassen, „die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen“ [1].

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) lautet:

„Optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen“ [2].

Die Almirall Hermal GmbH (im Folgenden „Almirall“) folgt der Festlegung des G-BA.

Der G-BA führt weiterhin aus, dass „mindestens zwei vorangegangene Therapien erfolgt sein“ sollen, „in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind“ [2]. Im Gegensatz dazu schließt Almirall bewertungsrelevante Studien, in denen die Patienten lediglich eine antispastische Vortherapie erhalten hatten (s. Ausführungen in Abschnitt 3.1.2), für die vorliegende Nutzenbewertung nicht grundsätzlich aus. Alle Studien, in denen das Anwendungsgebiet nach Vorgaben des G-BA ausgelegt ist, sind auch nach der entsprechenden Operationalisierung von Almirall bewertungsrelevant.

Des Weiteren schließt der G-BA intrathekal appliziertes Baclofen (ITB) als Bestandteil der optimierten Standardtherapie explizit aus, da dieses die „nächste „Eskalationsstufe“ der Therapie nach oraler antispastischer Medikation darstellt“ und nur bei „schwerer, chronischer Spastik“ zugelassen ist, „die eine nicht ausreichende Therapie voraussetzt“ [2]. Sativex[®] „ergänzt jedoch das Therapiespektrum der oralen Therapeutika“ [2] und schließt damit eine Therapielücke zwischen der vom G-BA beschriebenen Standardtherapie und ITB. Das zugelassene Anwendungsgebiet von intrathekalem Baclofen² beschreibt auch nach Angaben des G-BA eine Therapiesituation, die mit der Situation der Patienten mit schwerer Spastik, die mit Sativex[®] behandelt werden, vergleichbar ist. Insbesondere trifft dies zu, wenn das Versagen von zwei Vortherapien vorausgesetzt wird, da in Deutschland nur Baclofen (oral)

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit im Folgenden „Sativex[®]“.

² „Zur Behandlung schwerer, chronischer Spastizität bei Multipler Sklerose, nach Verletzungen des Rückenmarks oder zerebraler Genese, die mit einer medikamentösen Standardtherapie nicht erfolgreich behandelt werden kann.“ [3]

und Tizanidin zugelassen und als Standardtherapie empfohlen sind (s. Ausführungen in Abschnitt 3.2.2 zum therapeutischen Bedarf). Nach Auffassung von Almirall ist für die Patienten der Zielpopulation, die an schwerer, chronischer Spastizität leiden, ITB eine nach den Kriterien des G-BA geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nutzenbewertung 2012

Die deutsche Erstzulassung für Sativex[®] (Wirkstoffkombination THC:CBD im Verhältnis 1:1, Extrakt aus *Cannabis sativa*, Nabiximols) wurde am 18. Mai 2011 erteilt³. Sativex[®] fiel unter den Geltungsbereich des § 35a SGB V. Mit Datum des ersten Inverkehrbringens (01.07.2011) wurde somit das Verfahren der frühen Nutzenbewertung eingeleitet. Am 21. Juni 2012 wurde durch den G-BA über den Zusatznutzen von Extrakt aus *Cannabis sativa* beschlossen. Es wurde ein „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt [4, 5]. Für dieses erste Bewertungsverfahren wurde ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2011-B-005 durchgeführt [6] und folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

„Optimierte Standardtherapie mit Baclofen oder Tizanidin oder Wirkstoffen, die zur Behandlung von Spastik bei neurologischer Grunderkrankung zugelassen sind, unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen“ [4].

Insgesamt wurden in diesem ersten Verfahren sechs Wirkstoffe genannt, die im Rahmen der „optimierten Standardtherapie“ berücksichtigt werden konnten: Baclofen, Tizanidin, Dantrolen, Pridinolmesilat, Tetrazepam und Tolperison. Der Beschluss wurde bis zum 01. Juni 2016 befristet [4, 5].

Die Befristung begründete sich auf einer Unsicherheit dahingehend, inwieweit in der eingeschlossenen Studie GWSP0604 tatsächlich bei allen Patienten eine ausreichende Optimierung der Standardtherapie erfolgt ist. Aus den vorliegenden Daten sei nach Angaben des G-BA nicht ersichtlich, wie groß der Patientenanteil ist, der bereits vor Studienbeginn eine Optimierung der Standardtherapie erfahren hat. Folglich sei somit ebenfalls nicht zu ermitteln, für wie viele Patienten im Verlauf der Studie eine weitere Optimierung möglich

³ Die Zulassung im Vereinigten Königreich („United Kingdom“, UK) erfolgte am 16. Juni 2010.

gewesen wäre [5]. Aus diesem Grund wurde auch nur ein „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen vergeben, obwohl die Studienqualität von GWSP0604 sehr gut ist (Evidenzstufe Ib, niedriges Verzerrungspotenzial).

Dieser Unsicherheit wird in der vorliegenden Nutzenbewertung sowohl durch eine neue, eigens für die Beantwortung dieser Fragestellung durchgeführte Studie (SAVANT), begegnet, als auch durch eine erneute Betrachtung der Studie GWSP0604, die die Bewertungsgrundlage im Jahr 2012 darstellte. Aufgrund der Generierung neuer Evidenz, die die Daten aus SAVANT darstellen, wurde der Beschluss letztendlich bis zum 01. Mai 2018 verlängert.

Der Beschluss vom 21. Juni 2012 wurde insgesamt dreimal verlängert:

- 21.05.2015
- 02.06.2016
- 16.03.2017.

In dem Zeitrahmen, in dem die Verlängerungen stattgefunden haben, hat der G-BA jeweils geprüft, „ob eine weiterer Verlängerung der Geltungsdauer des Beschlusses entsprechend der Studiendauer sachgerecht ist, wenn der pharmazeutische Unternehmer zum Ablauf der Befristung nachweisen kann, dass er eine den Anforderungen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V entsprechende Studie begonnen hat und mindestens der erste Patient in eine solche Studie eingeschlossen wurde“ [7] bzw. dass „eine weitere Patienten-Rekrutierung entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für die Studie SAVANT erfolgte“ [8].

Aktuelle Nutzenbewertung

Die aktuelle Nutzenbewertung beruht auf der vollumfänglichen Darstellung aller bewertungsrelevanten Daten, die zum Zeitpunkt des Fristablaufs (01. Mai 2018) vorliegen.

Almirall beantragte am 05. März 2014 eine erneute Beratung gemäß § 8 AM-NutzenV beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Das von der Geschäftsstelle daraufhin durchgeführte Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2014-B-022 fand am 15. Mai 2014 statt [2]. Gegenstand des Beratungsgesprächs war u. a. die Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das neue Nutzenbewertungsverfahren für Sativex® nach Ablauf der festgelegten Frist. Hierzu hat der G-BA die in Abschnitt 3.1.1 benannte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Im Vergleich zum ersten Nutzenbewertungsverfahren beschränkt sich die Wirkstoffauswahl auf nur noch drei Wirkstoffe. Gründe für die Einschränkung sind die Einschränkung des Anwendungsgebietes von Tolperison sowie das Ruhen der Zulassung Tetrazepam-haltiger Arzneimittel [9-12]. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie basierte somit auf einer Änderung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie hat sich seit diesem Beratungsgespräch nicht geändert, der Stand der medizinischen Wissenschaft hat keine weiteren Änderungen erfahren.

Interpretation des Anwendungsgebietes

Das Anwendungsgebiet von Sativex® umfasst nach Fachinformation Patienten, die mindestens auf eine andere Arzneimitteltherapie nicht ausreichend angesprochen haben (s. Abschnitt 3.1.1) [1]. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden von Almirall somit grundsätzlich Studien berücksichtigt, in die Patienten eingeschlossen sind, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben (s. Ein- und Ausschlusskriterien in Modul 4). Die Anforderungen, die im Rahmen der Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA gestellt werden, gehen über dieses Kriterium hinaus, indem das Versagen von **zwei** Vortherapien als Bedingung gestellt wird [2, 7]. Almirall hat die neue Studie SAVANT nach den Anforderungen des G-BA umgesetzt, d. h. es wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens zwei Vortherapien erhalten und darauf nicht ausreichend angesprochen haben. Die Studie SAVANT ist dementsprechend nach jeder möglichen Auslegung des Anwendungsgebietes vollständig bewertungsrelevant. Voraussetzung für die Verlängerungen der Befristung des Nutzenbewertungsbeschlusses vom 21. Juni 2012 war, dass SAVANT eine „den Anforderungen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V entsprechende Studie“ [7] ist, was der G-BA mit den Fristverlängerungen anerkennt.

Verlängerungen der Befristung des Nutzenbewertungsbeschlusses

Die Studie SAVANT wurde in Abstimmung mit dem G-BA durchgeführt: Am 10. Juni 2015 fand ein erneutes Beratungsgespräch in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses statt (Beratungsanforderung 2015-B-031), das „Fragen zum Studiendesign für eine vom pharmazeutischen Unternehmer für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses geplante Studie für den Wirkstoff Extrakt aus Cannabis Sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol)“ im zugelassenen Anwendungsgebiet und im direkten Vergleich mit der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Gegenstand hatte. Vor dem Hintergrund der laufenden Studienplanung hat der G-BA am 21. Mai 2015 den Nutzenbewertungsbeschluss bis zum 01. Juni 2016 verlängert, mit der Auflage bis zu diesem Zeitpunkt nachzuweisen, dass die Studie tatsächlich final geplant und der erste Patient eingeschlossen wurde [13]. Am 25. April 2016 wurde der erste Patient in die Studie SAVANT⁴ rekrutiert. Almirall hat eine entsprechende Dokumentation eingereicht und ist damit den Auflagen des G-BA nachgekommen. Als Konsequenz wurde die Geltungsdauer des Beschlusses wiederum verlängert, und zwar bis zum 01. März 2017 [8]. Diese Verlängerung war mit der Auflage verbunden, bis zum Fristablauf nachzuweisen, dass „eine weitere Patientenrekrutierung entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für die Studie SAVANT erfolgte“ [8]. Mit Schreiben vom 26. Januar 2017 hat Almirall auch diese

⁴ SAVANT = Sativex as Add-on therapy Vs. Further optimized first-line ANTispastics

weiterführenden Auflagen erfüllt, bzw. die entsprechenden Nachweise erbracht [14]. Aufgrund dessen wurde der G-BA-Beschluss noch ein weiteres Mal (bis zum 01. Mai 2018) verlängert [15].

Mit den Beschlüssen zur Fristverlängerung wurde die Studiendurchführung als sachgerecht bewertet. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Studie und die Operationalisierung der Interventionen durch den G-BA akzeptiert sind.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die unter 3.1.1 benannte zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zugrundeliegende Quelle ist die Niederschrift des Beratungsgespräches 2014-B-022. Zusätzlich wurden als weitere Quellen die Fachinformation von Sativex[®], der Beschluss des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zum Extrakt aus Cannabis Sativa (Sativex[®]) aus dem Jahr 2012 und die Beschlüsse zur Fristverlängerung und Dokumentationen weiterer Gespräche mit dem G-BA hinzugezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Almirall Hermal GmbH (2010): Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle; Fachinformation. Stand: März 2015 [Zugriff: 17.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-022 - Extrakt aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination: Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol) [VERTRAULICH].
3. Novartis Pharma (1999): Lioresal® Intrathecal 10mg/20ml Infusionslösung/ - 10mg/5ml Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 15.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Extrakt aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol). Stand: 06.04.2018 [Zugriff: URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1503/2012-06-21_AM-RL-XII_Extrakte%20aus%20Cannabis_BAnz.pdf].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Extrakt aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol). [Zugriff: 26.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1953/2012-06-21_AM-RL-XII_Extrakte%20aus%20Cannabis_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2011): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Am-NutzenV; Beratungsanforderung 2011-B-005 [VERTRAULICH].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2015-B-031; Extrakt aus Cannabis sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) [VERTRAULICH].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Extrakt aus Cannabis sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol). [Zugriff: 24.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2604/2016-06-02_AM-RL-XII_Extrakt%20aus%20Cannabis%20sativa_D-010_Befr_BAnz.pdf.
9. ALIUD PHARMA GmbH, Hexal AG, Mylan dura GmbH, Orion Pharma GmbH, STADapharm GmbH (2013): Rote Hand Brief; Einschränkung der Indikation für Tolperison-haltige Produkte und das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen. [Zugriff: 29.01.2018]. URL:

- https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2013/rhb-tolperison.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2013): Tetrazepam Verfahren nach Artikel 107i; 72. Routinesitzung 29. Mai 2013 [Zugriff: 29.01.2018]. URL: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/RoutinesitzungPar63AMG/72Sitzung/pkt-3-2.pdf?__blob=publicationFile&v=1.
 11. Hexal (2007 (Stand: Mai 2015)): Tolperison HEXAL® 50 mg, Filmtabletten. [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc//2015/06/30/2161746/O37d807f536b54e1a9bb6e319fcd44ca1.pdf>.
 12. Sanofi (2013): Rote Hand Brief: Ruhen der Zulassung aller aller Tetrazepam-haltiger Arzneimittel (z. B. MUSARIL®-Filmtabletten) zum 1.8.2013. [Zugriff: 29.01.2018]. URL: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130624.pdf>.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Extrakt aus Cannabis sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol). [Zugriff: 24.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2254/2015-05-21_AM-RL-XII_Extrakt-aus-Cannabis-sativa_2011-07-01-D-010_BAnz.pdf.
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Extrakt aus Cannabis sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol). [Zugriff: 24.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4245/2017-03-16_AM-RL-XII_Cannabis-Sativa_D-010_TrG.pdf.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Extrakt aus Cannabis sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol). [Zugriff: 24.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2872/2017-03-16_AM-RL-XII_Cannabis-Sativa_D-010_BAnz.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Erkrankungsbild Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine schwer behandelbare, unheilbare, chronisch entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) und beruht auf einer fortschreitenden Demyelinisierung von Neuronen. Die Zerstörung der zur Reizleitung notwendigen Isolationsschichten der Nervenfasern (Myelinscheide) führt zu einer axonalen Destruktion [1]. Die MS ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter [2] und wird meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr diagnostiziert. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt aktuell in Deutschland bei ca. 35 Jahren [3, 4].

Die Erkrankung ist durch fortschreitende und schwere Behinderungen im weiteren Krankheitsverlauf gekennzeichnet [5, 6]. Je nach Lokalisation der Krankheitsherde treten verschiedene Symptome, wie z. B. die Spastik, auf [7]. Neben Spastik leiden die Patienten z. B. unter Paresen, Koordinationsproblemen, Sensibilitätsstörungen, Visusstörungen, Ataxie, kognitiven Einschränkungen, Fatigue, Schmerzen, Sprachproblemen und respiratorischen Problemen [2, 7]. Eine Auswertung des größten deutschen MS-Registers der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) hat Fatigue, Spastik, Miktionsstörungen, Ataxie/Tremor, Schmerzen und Depressionen als die häufigsten Symptome identifiziert [8], unter denen die MS-Patienten leiden (Details unter „Klinische Symptome“). Kognitive Störungen, Depressionen und okulomotorische Störung treten zwar seltener auf, zählen jedoch zu den zweithäufigsten Störungen, die die Patienten berichten.

Klassifizierung: Differenzierung verschiedener Verlaufsformen

Das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose ist sehr heterogen. Die Prognose für den einzelnen Patienten hängt u. a. von dem Erkrankungsalter, der Verlaufsform der Erkrankung, Anzahl der Läsionen im MRT (Magnetresonanztomographie) zu Beginn der Erkrankung, Ausmaß, Art und Häufigkeit der Symptome, sowie Häufigkeit und Ausmaß der Rückbildung der Schübe ab [1]. Die MS wird in die folgenden Formen bzw. Stadien eingeteilt [1]:

- Klinisch isoliertes Syndrom (KIS)

- Schubförmig remittierende MS (engl. *Relapsing remitting MS*, RRMS)
- Sekundär progrediente MS (engl. *Secondary progressive MS*, SPMS)
- Primär progrediente MS (engl. *Primary progressive MS*, PPMS)

Bei einem KIS spricht man noch nicht von einer MS. Es treten erstmals die typischen Symptome auf, die sich jedoch vollständig zurückbilden, es fehlt die sog. zeitliche Dissemination. Die meisten Patienten weisen initial eine schubförmig-remittierende Form der MS (RRMS) auf. Mit Ausnahme der PPMS und des späten Stadiums der SPMS verläuft die Erkrankung schubweise (bei über 80 % der Patienten), d. h. die auftretenden neurologischen Defizite bilden sich entweder vollständig oder teilweise zurück [1]. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es zum Persistieren neurologischer Symptome, d. h. die Defizite bilden sich nicht mehr vollständig oder nur noch teilweise zurück. Bei der Mehrzahl der Patienten mit RRMS kommt es später, unbehandelt nach ca. 10 Jahren [1], zu einer langsamen, progredienten neurologischen Verschlechterung, die sich über Jahre mit oder ohne zusätzliche klinische Schübe entwickelt. Dieser Krankheitsverlauf wird sekundär-progrediente MS (SPMS) genannt. Die schubförmigen Formen der Erkrankung lassen sich unter dem Kürzel RMS („relapsing MS“) zusammenfassen.

Ein kleiner Prozentsatz der Patienten weist eine primär-progrediente Form der MS auf. In der Leitlinie von 2014 wird der Anteil dieser Patientengruppe auf 10 – 15 % beziffert [1], liegt tatsächlich in Deutschland wahrscheinlich aber eher in einem niedrigeren Bereich [9]. Im deutschen MS-Register betrug der Anteil im Zeitraum 2005/2006 9 % [3], im September 2016 entsprechend 7,2 % [10]. Die PPMS ist gekennzeichnet durch einen von Krankheitsbeginn an progredienten Verlauf und durch das Fehlen von Schüben oder selten auftretende klinische Schübe. Im Gegensatz zur RMS, wovon Frauen deutlich häufiger betroffen sind (ca. 70 %), ist die Geschlechterverteilung bei PPMS nahezu ausgeglichen (aktuell im MS-Register ca. 58 % Frauen [8, 10]).

Es ist nicht bekannt, welche Faktoren für diese variablen Krankheitsverläufe verantwortlich sind, so dass es schwierig ist, für einen gegebenen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine individuelle Prognose zu formulieren [1]. Spastik kann als Symptom bei jeder der genannten Verlaufsformen auftreten, in der Regel nimmt der Schweregrad der Spastik mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung zu [11].

Ursachen

Die Ursache, die zur Entstehung von MS führt, ist noch nicht im Detail verstanden. Die Erkrankung wird u. a. auf mehrere genetische und umweltbedingte Einflussgrößen zurückgeführt. In der folgenden Tabelle 3-1 sind die häufigsten Risikofaktoren aufgelistet, die im Zusammenhang mit dem Auftreten von MS diskutiert werden.

Tabelle 3-1: In der Literatur beschriebene Risikofaktoren, die mit der Entstehung von MS in Zusammenhang stehen könnten

Geschlecht	Bei schubförmigen Formen der Erkrankung wird konsistent ein höherer Anteil weiblicher Patienten beobachtet. Frauen sind bis zu zweimal so häufig betroffen wie Männer.
Genetische Prädisposition	Es besteht eine genetische Prädisposition, d. h. eine erblich bedingte Anlage für die Erkrankung. Von einem erhöhten Risiko an MS zu erkranken sind Angehörige 1. Grades betroffen.
Region	In Zentral- und Nordeuropa, Kanada und nördlichen Regionen der USA sowie südlichen Teilen von Australien ist das Risiko für die Entstehung von MS am höchsten.
Ethnie	In der asiatischen und afrikanischen Bevölkerung ist die Erkrankung sehr selten. Kaukasier haben ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko.
Umwelt	Zigarettenkonsum, Vitamin-D-Mangel und Mangel an Sonnenlicht stellen mögliche extrinsische Risikofaktoren dar.
Infektionen	Virale Erkrankungen, z. B. mit dem Epstein-Barr-Virus und dem Humanen Herpes Virus, werden als mögliche Ursache diskutiert.
Quellen: [1, 3, 7, 12-17]	

Verlauf

Das Krankheitsbild reicht von einer über Jahrzehnte milden Symptomatik bis hin zu schwerer Behinderung und Tod innerhalb von wenigen Jahren [7, 15, 18]. Studien zum Verlauf der Erkrankung zeigten, dass die Patienten nach einer medianen Krankheitsdauer von 15 Jahren nach Diagnosestellung im Mittel einen Punktwert von 6 auf der EDSS-Skala (*Expanded Disability Status Scale*) aufweisen [19]. Die EDSS ist eine Leistungsskala und gibt Auskunft über den Grad der Behinderung eines MS-Patienten. Sie reicht von 0,0 (keine neurologischen Defizite) bis 10 (Tod infolge MS), ab 7,5 Punkten ist ein Patient weitgehend an den Rollstuhl oder ans Bett gebunden [20]. Etwa 20 % der MS-Patienten sind auf häusliche Pflege angewiesen und etwa ein Drittel der Patienten wird aufgrund der Erkrankung arbeitsunfähig (Frühverrentung) [1, 12, 21].

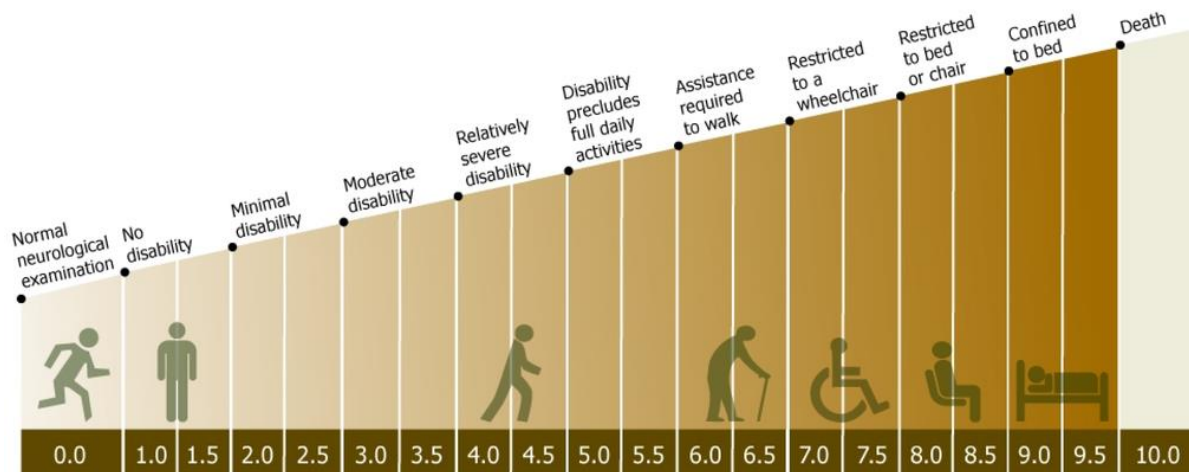


Abbildung 1: Schematische Darstellung der expanded disability status scale (EDSS)

Quelle: Buzzard KA, Broadley SA, Butzkueven H (2012) [22]

Mortalität

Im Vergleich zu z. B. vielen onkologischen Erkrankungen ist mit MS nur ein wenig erhöhtes akutes Mortalitätsrisiko assoziiert. Die Lebenserwartung ist jedoch trotz der modernen Behandlungsmethoden im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt immer noch deutlich erniedrigt: Für 2015 ermittelte das statistische Bundesamt für die Gestorbenen allgemein ein durchschnittliches Alter von 77,9 Jahren, für Personen mit Erkrankungen der Diagnosen G35-G37 (Demyelinisierende Krankheiten des Zentralnervensystems) lag das durchschnittliche Alter der Gestorbenen hingegen bei 65,5 Jahren, d. h. über 10 Jahr niedriger [23]. In Kanada wurden in einer Studie die relative Mortalität und das Überleben in Abhängigkeit von MS betrachtet. Dabei wurden klinische und demografische Daten von 6.917 MS-Patienten in einem Zeitraum von 1980 bis 2004 analysiert. In diesem Zeitraum war das Sterberisiko in der betrachteten Kohorte um den Faktor 2,89 (95 % KI 2,71 bis 3,07) erhöht und Patienten überlebten in Bezug auf die allgemeine Bevölkerung etwa 6 Jahre kürzer. PPMS-Patienten hatten im Vergleich zu RMS-Patienten ein höheres relatives Mortalitätsrisiko [24].

Die MS selbst ist in der Regel nicht die primäre Todesursache der Patienten [7] bzw. wird nicht als solche dokumentiert, auch wenn ein Zusammenhang mit der Erkrankung vorliegt [25]. Ein höheres Mortalitätsrisiko für den MS-Patienten ist durch Komorbiditäten und spezifische Komplikationen, die z. B. durch Immobilisierung entstehen, gegeben [26]. Zu den häufigsten Begleiterscheinungen, die auch das Mortalitätsrisiko erhöhen, gehören Dekubitus, Thrombosen/Lungenembolie, Schluckstörungen/Aspiration, Infektionen der oberen Luftwege, Harnwegsinfektionen, Osteoporose, Gelenk- und Muskelkontrakturen, Inaktivitätsatrophie der Muskulatur, Ernährungs- und Vitaminmangelzustände und Exsikkose [15]. Zudem haben MS-Patienten ein höheres Risiko, an kardiovaskulären und respiratorischen Erkrankungen zu versterben [27-29]. Faktoren, die eine Immobilität der Patienten erhöhen, erhöhen entsprechend auch das Mortalitätsrisiko.

Klinische Symptome, insbesondere Spastik

Wie bereits ausgeführt unterscheidet sich das klinische Erkrankungsbild je nach Lokalisation der neurologischen Schädigung. Typische Symptome der MS und deren Häufigkeit sind in der folgenden Tabelle 3-2 aufgeführt.

Tabelle 3-2: Typische Symptome bei MS und deren Häufigkeit

Symptom	Häufigkeit (bezogen auf alle MS-Patienten)
Spastik	40 – 60 % (ohne Unterscheidung des Schweregrades)
Weitere Symptome	
Ataxie und Tremor	Keine genauen Angaben
Blasenstörungen	32 – 97 %
Darmstörungen	Keine genauen Angaben
Depression	14 – 38 %
Fatigue	60 – 90 %
Kognitive Störungen	40 – 65 %
Muskelschwäche	Keine genauen Angaben
Paresen	Eines der häufigsten Symptome zu Beginn des Krankheitsverlaufs
Schluckstörungen	Keine genauen Angaben
Schmerzen und Sensibilitätsstörungen	Sehr häufig
Sexualfunktionsstörungen	Bis zu 80 %
Sprechstörungen	~ 40 %
Visusstörungen	Keine genauen Angaben
Quellen: [1, 7, 8, 15, 30, 31]	

Die Spastik, zu deren Behandlung Sativex® zugelassen ist, ist ein Symptom, das durch einen erhöhten Muskeltonus charakterisiert ist, der entweder permanent (tonische Spastik) und/oder zeitweise (einschießende Spastik) besteht. Spastik entsteht bei Schädigung von deszendierenden motorischen Bahnen und äußert sich als Muskelsteifigkeit, unkontrollierte Muskelkrämpfe, serienförmig schmerzhaftes Muskelkontraktionen (Kloni), fixierte Gelenke und ein erhöhtes Risiko für das Eintreten von tiefen Sehnenreflexen und Kontrakturen [1, 6, 30].

Die Spastik betrifft sowohl die oberen als auch die unteren Extremitäten und kann zu funktionellen Behinderungen führen [32, 33]. Es sind u. a. das Gehvermögen, die Bewegung, die manuelle Funktionalität und der Schlaf beeinträchtigt. Ein Großteil der die unteren Extremitäten betreffenden Invalidität ist auf die Spastik und weniger auf eine Schwäche in

den Extremitäten zurückzuführen [11]. Entsprechend ist die Spastik mit weiteren Folgesymptomen assoziiert [1, 30]:

- Schmerzen – oft in Zusammenhang mit tonischen Muskelkrämpfen. Sie reichen von leichten Schmerzen (Gefühl angespannter Muskeln) bis hin zu schweren schmerzhaften Muskelkrämpfen der Extremitäten. Bei manchen Patienten können die Schmerzen chronisch werden.
- Schwäche in den Armen und Beinen beeinträchtigt in ihrer Gesamtheit die normale Mobilität des Patienten.
- Abgeschlagenheit und Antriebsmangel (Fatigue).
- Schlafstörungen. Diese haben zusätzlich einen verstärkenden Effekt auf Abgeschlagenheit und Antriebsmangel.
- Blasenstörungen, z. B. können bei starker Adduktorenspastik die Intimhygiene und die Blasenentleerung beeinträchtigt sein.

Spastik wird definiert als „gesteigerter, geschwindigkeitsabhängiger Dehnungswiderstand der Skelettmuskulatur, der als Folge einer Läsion deszendierender motorischer Bahnen auftritt und in der Regel mit anderen Symptomen wie Schmerzen, Muskelparese, Verlangsamung des Bewegungsablaufes, gesteigerten Muskeleigenreflexen und pathologisch gesteigerten Synergismen einhergeht“ [1, 34]. Die Patienten beschreiben die Störung als Starre oder Steifigkeit, manchmal begleitet von klonischen Spasmen, wobei die betroffene Extremität oder der Muskel ohne Vorwarnung heftig zu zucken beginnt. Die Parese betrifft vorwiegend distale Muskeln und ist mit einem Verlust der Feinmotorik in den Fingern verbunden. Die Spastik kann langfristig zu dauerhaften funktionellen Behinderungen, veränderter Körperhaltung, Hautmazerationen und Knochen- und Gelenkdeformitäten führen, die alle die Abgeschlagenheit sowie die Probleme mit Selbstversorgung, Körperpflege und Alltagsaktivitäten in relevanter Weise verstärken [1, 15, 30]. Patienten mit schwereren Formen der Spastik sind in der Regel nicht mehr in der Lage zu arbeiten. Durch schwere Spastik verursachte Immobilität kann in manchen Fällen bis zu einem Dekubitus führen, so dass ein noch weiter erhöhter Pflegebedarf entsteht [32, 35-37]. Faktoren, die akute Anfälle von Spastik auslösen können sind z. B. (urogenitale) Infekte, Entzündungen, emotionale Anspannung, Störungen der Magen-Darm-Funktion und Schmerzen [1, 38].

Probleme mit der Feinmotorik haben großen Einfluss auf die körperliche Aktivität und die Selbstständigkeit im täglichen Leben und entsprechend ist eine beeinträchtigte Mobilität mit einer Verschlechterung der Lebensqualität und Produktivität verbunden [1, 7, 15, 30, 39]. Die Einschränkungen der Mobilität wirken sich nicht nur auf die Gehfähigkeit, sondern auch auf andere Bereiche des alltäglichen Lebens wie z. B. die Sexualität, die persönliche Körperpflege und andere alltägliche Tätigkeiten, wie z. B. das Bedienen einer Computertastatur, aus. Bei Patienten, deren Gehfähigkeit soweit eingeschränkt ist, dass sie auf einen Rollstuhl

angewiesen sind, kann die Spastik auch das sichere Sitzen im Rollstuhl verhindern, so dass die Teilnahme am gesellschaftlichen Leben kaum mehr möglich ist.

Neben den körperlichen Symptomen berichten Patienten, dass ihre Beziehungen, ihre Arbeitsfähigkeit und ihre Zukunftsplanung betroffen sind. Als Resultat verbinden die Patienten mit der Spastizität auch psychische Beeinträchtigungen wie Ängste, Depression und vermindertes Selbstwertgefühl [32].

Zielpopulation

Sativex[®] ist für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen:

„Sativex wird angewendet zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen“ [40].

Die Lebenszeitprävalenz von Spastik beträgt unter MS Patienten über 80 % [5, 6, 11, 35] und ist damit eines der häufigste Symptome der MS. 47 % bis 54 % der betroffenen Patienten entwickeln eine Spastik mittelschwererer bis schwerer Ausprägung [35, 41, 42]. Der Schweregrad der Spastik nimmt bei den meisten Patienten mit fortschreitender Grunderkrankung zu [11], d. h. Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik leiden in der Regel auch an weiteren irreversiblen Symptomen ihrer Grunderkrankung. Während initial vorwiegend die Extensoren (also die Muskelstrecker) betroffen sind, wodurch sich in manchen Fällen die Stabilität des Bewegungsapparates ggf. sogar noch verbessern kann [11], beginnt die Spastik mit fortschreitender Erkrankung den Tonus der Beugemuskulatur (Flexoren) zu beeinflussen, was anfänglich plötzliche und unerwartete Stürze des Patienten verursacht [11]. Im Gegensatz zur plötzlichen Extension sind Krämpfe der Beugemuskulatur häufig schmerzhaft. Mit der Zeit nehmen Patienten zunehmend eine gebeugte Körperhaltung ein, die schließlich permanent werden kann. Neben den Einschränkungen der Patienten selbst, zieht die Spastik auch Probleme für die betreuenden Personen nach sich: Orts- oder Positionswechsel der Patienten und Pflege werden deutlich erschwert [1, 15, 30, 42].

Die Zielpopulation von Sativex[®] sind gemäß Fachinformation Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben [40], d. h. Patienten, die nicht nur leicht betroffen sind, sondern deren Lebensqualität durch die Spastik relevant vermindert ist. Zusätzlich hat auch bereits eine andere Arzneimitteltherapie versagt.

Die dauerhafte Therapie mit Sativex[®] ist für Patienten angezeigt, die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen (die sog. Therapieansprecher oder Responder). Demnach können zunächst alle MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik und Versagen einer Vortherapie innerhalb eines Anfangstherapieversuchs mit Sativex[®] behandelt werden.

Nach 4 Wochen wird beurteilt, ob eine relevante Verbesserung der Spastizität ($\geq 20\%$ auf der NRS Skala) erfolgt ist. Sollte der Patient auf die Behandlung nicht ansprechen, wird die Behandlung nicht fortgeführt [40].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Behandlungsziele

Die symptomatische Therapie ist integraler Bestandteil des umfassenden Therapiekonzepts bei MS-Patienten [1]. Die Spastik stellt dabei ein wichtiges zu behandelndes Symptom dar, denn sie bedeutet für die Patienten eine erhebliche physische und soziale Einschränkung und damit eine deutliche Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [6, 32, 33]. So wie für die Grunderkrankung MS gibt es auch für das Symptom Spastik keine kurative Therapie [30]. Grundsätzliches „Ziel der symptomatischen MS-Therapie ist es, die funktionellen Fähigkeiten der Patienten, die durch einzelne oder eine Kombination von Symptomen eingeschränkt sind, wiederherzustellen, zu verbessern, eine Verschlechterung zu verlangsamen sowie mögliche Komplikationen dieser Symptome zu vermeiden“ [1].

In der Praxis ist die optimale Behandlung der Spastik individuell an den Behandlungszielen des jeweiligen Patienten ausgerichtet, da sich die Ausprägung der Begleitsymptomatik individuell unterscheidet. Nach Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [1] und aktuellen Aussagen von Experten [38] werden bei der Behandlung der Spastik vorwiegend die folgenden therapeutischen Ziele verfolgt:

- Verbesserung von motorischen Funktionen unter Berücksichtigung einer möglichen Stützfunktion der Spastik
- Erreichen physiologischer Bewegungsmuster
- Reduktion spastikbedingter Schmerzen
- Erleichterung pflegerischer Maßnahmen
- Vermeidung von auslösenden Faktoren und Erlernen von Techniken in Bezug auf Haltung, Lagerung und Transfer, die das Risiko, eine Spastik auszulösen, gering halten
- Vermeidung von Komplikationen

Eine erfolgreiche Therapie führt neben der Reduktion der Spastik zu einer Verminderung von Komplikationen (z. B. Kontrakturen, Ulzera, Deformierungen) und zu einer Erleichterung der Pflege [6, 43]. Übergeordnetes Ziel der Behandlung ist letztendlich eine Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit Spastik und ihrer Bezugspersonen [1, 30, 38, 44].

Behandlungsmöglichkeiten

Die Behandlung der Spastik bei Patienten mit MS erfolgt in Deutschland in Anlehnung an die Leitlinienempfehlungen der DGN [1, 30]. Das Behandlungskonzept umfasst in der Regel sowohl Physiotherapie (z. B. Muskeldehnungen) als auch die Gabe von Arzneimitteln. Physiotherapie gehört zur Basisversorgung der MS-Patienten mit Spastik-Symptomatik. Für die medikamentöse Behandlung der Spastik stehen Präparate mit unterschiedlichen Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofilen zur Verfügung (s. Modul 2). Die Zulassung von Sativex® beschränkt sich dabei auf Patienten, bei denen bereits eine andere Arzneimitteltherapie versagt hat [40].

Als „andere Arzneimitteltherapie“, die als Vorbehandlung vor Anwendung von Sativex® in Betracht kommt, müssen vordringlich Baclofen (oral) und Tizanidin genannt werden. Baclofen (oral) und Tizanidin sind als einzige Wirkstoffe in Deutschland zur Behandlung der Spastik spezifisch bei MS zugelassen und werden zusätzlich von Fachärzten zur Therapie der Spastik als Wirkstoffe der ersten Wahl empfohlen [1, 30, 38, 45-47]. Patienten, die mit diesen beiden Wirkstoffen nicht ausreichend behandelt werden können, sind in ihren therapeutischen Optionen somit stark eingeschränkt. Neben Sativex® steht diesen Patienten keine gleichwertige oral anzuwendende Arzneimitteltherapie zur Verfügung.

Weitere Behandlungsalternativen

Dantrolen und intrathekal verabreichtes Baclofen (ITB):

- Als potenziellen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA zusätzlich zu Baclofen und Tizanidin auch Dantrolen aufgeführt, dieses wird aber aufgrund seines Nebenwirkungsspektrums (Leberschädigungen) nicht als Erstlinientherapie empfohlen und nur unter strenger Indikationsstellung eingesetzt [1, 30]. Im Beschluss zum Off-Label-Use von Gabapentin wird Dantrolen vom G-BA nicht als zugelassenes Arzneimittel zur Behandlung der Spastik bei MS aufgeführt, sondern ausschließlich Baclofen (sowohl oral als auch intrathekal), Tizanidin und Nabiximols (Sativex®) [48]. „Darüber hinaus liegen zum Nachweis einer Verbesserung der Muskelspastik von Dantrolen nur begrenzte bzw. widersprüchliche Daten vor“ [2].
- Für Patienten mit schwerer, chronischer Spastik kommt nach nicht erfolgreicher Behandlung mit medikamentöser Standardtherapie die Therapie mit intrathekalem Baclofen in Betracht [38, 49]. Diese Therapie erfordert jedoch einen invasiven Eingriff.

In den Leitlinien sind mit Einschränkungen auch weitere Therapiemöglichkeiten, wie z. B. Benzodiazepine (insbesondere Tetrazepam), Tolperison und Gabapentin genannt. Die Gültigkeiten der Leitlinien der DGN zur Behandlung der Multiplen Sklerose und des spastischen Syndroms sind jedoch im September 2017 abgelaufen [1, 30]. Es kann daher nicht gewährleistet werden, dass die Empfehlungen den aktuellsten Stand der medizinischen Wissenschaft widerspiegeln. So haben sich seit der Erstellung der Leitlinien im Jahr 2012 folgende Änderungen ergeben:

- Das Anwendungsgebiet von Tolperison „Spastizität der Skelettmuskulatur“ wurde laut Rote-Hand-Brief am 21.02.2013 geändert in „symptomatische Behandlung der Spastizität nach einem Schlaganfall bei Erwachsenen“, sodass keine zulassungskonforme Anwendung für Spastizität bei MS vorliegt [50, 51].
- Aufgrund eines erhöhten Risikos von seltenen aber schwerwiegenden Hautreaktionen ordnete das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) das Ruhen der Zulassung für Tetrazepam-haltige Präparate in Deutschland zum 01.08.2013 an [52, 53].
- Gabapentin kann bei Spastik bei MS nur Off-Label eingesetzt werden, aber nur dann, wenn „mit den dafür zugelassenen Substanzen bei angemessener Dosierung und Anwendungsdauer keine ausreichende Linderung erzielt werden konnte oder Unverträglichkeit vorliegt“ [54]. Gabapentin ist in Deutschland für die Behandlung der Spastik in der Multiplen Sklerose nicht zugelassen. Der G-BA hat in einem Beschluss vom 23. Januar 2014 eine entsprechende Empfehlung für „Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose“ veröffentlicht [54].

Seit Anfang 2013 wurde das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten damit deutlich eingeschränkt.

Vorliegende Evidenz und therapeutischer Bedarf

Für einige der zur Behandlung der Spastik eingesetzten Wirkstoffe mangelt es an überzeugender Evidenz zur klinischen Wirksamkeit [55-58]. Eine Cochrane-Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2003 zu damals verfügbaren Spastik-Therapien bei der MS, einschließlich Baclofen, Tizanidin, Benzodiazepinen (z. B. Diazepam oder Tetrazepam), kam zu dem Schluss, dass die absolute und vergleichende Wirksamkeit der verfügbaren Spastik-Therapien nur wenig dokumentiert ist und keine Empfehlungen für die Verordnung gegeben werden können [59]. Darüber hinaus sind die genannten Arzneimittel gegen Spastik mit zahlreichen klinisch relevanten Nebenwirkungen, wie Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Muskelschwäche, Hepatotoxizität, Mundtrockenheit und niedrigem Blutdruck verbunden [60-64]. Diese Nebenwirkungen können die wirksame Anwendung begrenzen und die Lebensqualität der Patienten zusätzlich beeinträchtigen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei der Mehrzahl der Patienten die Spastik mit den aufgeführten Wirkstoffen nicht zufriedenstellend behandelt werden kann [5, 59] und die Lebensqualität der Patienten trotz Optimierung der Therapie stark eingeschränkt ist. Bei einer unzureichenden Behandlung ist die Spastik

weiterhin ein invalidisierendes und belastendes Symptom, mit dem sich viele Menschen mit Spastik aufgrund von Multipler Sklerose täglich konfrontiert sehen [57].

Nach Versagen der ersten Arzneimitteltherapie, d. h. bei dem überwiegenden Teil der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik (s. Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5), ist Sativex[®] indiziert. Mit der Einführung von Sativex[®] ist eine therapeutische Bedarfslücke geschlossen worden.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Sativex[®]

Sativex[®] ist für die Patienten mit dem höchsten therapeutischen Bedarf zugelassen, nämlich für die Patienten, bei denen trotz medikamentöser Behandlung keine zufriedenstellende Kontrolle der Spastik erreicht werden kann (aufgrund von Nebenwirkungen oder unzureichender Wirksamkeit) und für die neben Sativex[®] nur noch der Versuch einer weiteren Optimierung der Therapie zur Verfügung steht bevor die nächste Therapieeskalationsstufe, nämlich die Behandlung mit intrathekalem Baclofen (ITB), erreicht ist. Letzteres erfordert jedoch einen invasiven Eingriff und ist erst dann indiziert, wenn die schwere, chronische Spastizität „mit oralem Baclofen oder anderen oralen Antispastika nicht erfolgreich behandelt werden“ kann „und/oder wenn wirksame orale Dosen unzumutbare Nebenwirkungen hervorrufen“ [49, 65]. Nach Ansicht des G-BA erweitert Sativex „das Therapiespektrum der oralen Therapeutika“ [66], Sativex[®] schließt damit eine therapeutische Lücke zwischen Baclofen oder anderen oralen Antispastika und ITB. Der Stellenwert von Sativex[®] in der Therapie, bzw. der therapeutische Bedarf, hat sich durch den Wegfall von Therapieoptionen seit 2013 noch weiter erhöht.

Seit der Markteinführung von Sativex[®] sind in Deutschland keine neuen Wirkstoffe zur Behandlung der Spastik bei MS zugelassen worden, die einzige derartige Neuerung stellt die Aufnahme von Gabapentin in Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie dar (Off-Label-Use): Der Off-Label-Use von Gabapentin nach den genannten Therapieoptionen⁵ – einschließlich Sativex[®] – wurde 2014 vom G-BA genehmigt [48].

Der Wirkmechanismus von Sativex[®] unterscheidet sich von den Wirkmechanismen der früher zugelassenen Arzneimittel und bildet damit eine echte pharmakologische Alternative mit dem Potenzial für synergistische Effekte mit der bestehenden Arzneimitteltherapie. Im Zulassungsstudienprogramm wurde für Sativex[®] gezeigt, dass als Zusatztherapie bei Patienten, bei denen die aktuell angewendeten Therapien die Spastik-Symptomatik nicht ausreichend beherrschen können, eine signifikante Verbesserung der Spastik und den damit assoziierten Symptomen erreicht werden kann (s. Modul 4). Voraussetzung ist, dass der Patient auf einen Anfangstherapieversuch anspricht. Die Verträglichkeit von Sativex[®] ist gut und die Handhabbarkeit ist einfach. Die Patienten können die Dosis nach entsprechender Anweisung des Arztes individuell nach ihren Bedürfnissen (je nach Ansprechen und

⁵ s. o.: Baclofen (sowohl oral als auch intrathekal), Tizanidin und Nabiximols (Sativex[®])

Verträglichkeit) durch Reduktion oder Erhöhung der täglichen Anzahl an Sprühstößen selbst regulieren.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

In Abschnitt 3.2.1 wurde ausgeführt, dass die Multiple Sklerose eine Erkrankung ist, die vorwiegend im jungen Erwachsenenalter diagnostiziert wird, mit einem Erkrankungsgipfel zwischen 20 und 40 Jahren. Des Weiteren sind Frauen häufiger betroffen als Männer. Diese Angaben betreffen die Grunderkrankung, belastbare Daten für einen Einfluss der genannten Aspekte auf die Spastik und/oder die antispastische Therapie liegen nicht vor. Ein wesentlicher Einfluss der genannten Faktoren auf die Bestimmung der Größe der Zielpopulation von Sativex[®] wird nicht angenommen.

Die Bestimmung der Größe der Zielpopulation von Sativex[®] basiert auf der Prävalenz der MS in Deutschland insgesamt. Davon ausgehend werden in einzelnen Schritten die folgenden Aspekte zur Berechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation berücksichtigt:

- Patienten mit Spastik als Symptom
- Patienten mit Ausprägung der Spastik als „mittelschwer bis schwer“
- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik, die medikamentös behandelt werden oder wurden
- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik, deren Symptome trotz medikamentöser Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die die Therapie nicht ausreichend vertragen

Prävalenz

Patienten mit Multipler Sklerose

Weltweit leiden mehr als eine Million Menschen an MS [67], weitere Quellen gehen sogar von bis zu zwei Millionen Erkrankten weltweit aus [1]. Anhand des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) lässt sich die Prävalenz einer Erkrankung, die im Risikostrukturausgleich gesondert in einer sogenannten hierarchisierten Morbiditätsgruppe (HMG) berücksichtigt wird, ableiten. Die Daten zum Morbi-RSA, die die jährlichen

finanziellen Zuweisungen aus dem Gesundheitsfonds an die Krankenkassen darstellen, werden vom Bundesversicherungsamt (BVA) erhoben. Diese Daten dienen zwar nicht ursprünglich der Ermittlung von Prävalenzzahlen, beruhen aber auf einer Vollerhebung aller GKV-Versicherten und können daher für die Herleitung der Prävalenz der MS herangezogen werden. In vergangenen Nutzenbewertungsverfahren im Bereich MS sind diese Daten bereits als valide Datengrundlage anerkannt worden [68-70].

Multiple Sklerose ist in den Daten des Morbi-RSA sowohl in der hierarchisierten Morbiditätsgruppe Nummer 072 (ohne Dauermedikation) (HMG072) als auch in der Morbiditätsgruppe Nummer 234 (mit Dauermedikation) (HMG234) erfasst. Die Dauermedikation bezieht sich auf die MS-bezogene Basistherapie, die Spastik kann unabhängig von einer verwendeten Dauermedikation bei Patienten beider HMGs auftreten. Dementsprechend werden beide hierarchisierten Morbiditätsgruppen zur Berechnung der Zielpopulation für Sativex® berücksichtigt. Der Grundlagenbescheid IV für das RSA-Ausgleichsjahr 2016 ist vom BVA abschließend ausgewertet und die Ergebnisse sind auf der Internetseite des BVA veröffentlicht worden [71]. Die angegebenen Werte entsprechen einer 12-Monatsprävalenz.

In der Datenerhebung des BVA sind 120.225 der HMG072 und 106.898 der HMG234 zugeordnet [71]. Die 120.225 Patienten der HMG072 entsprechen einem Anteil von 0,17 % oder einer Prävalenz von 170 Patienten pro 100.000 Versicherte. Die 106.898 Patienten der HMG234 entsprechen einem Anteil von 0,15 % oder einer Prävalenz von 150 Patienten auf 100.000 Versicherte. Insgesamt sind 2016 in den Daten des BVA 227.123 Patienten in den Morbiditätsgruppen HMG072 und HMG234 dokumentiert.

Die ermittelten 227.123 Patienten umfassen nicht ausschließlich MS-Patienten, da in den Morbiditätsgruppen HMG072 und HMG234 verschiedene demyelinisierende Erkrankungen des Zentralnervensystems zusammenfasst sind. Folgende Diagnosen sind eingeschlossen:

- ICD-10-GM Kategorie G35 (Multiple Sklerose [Encephalitis disseminata])
- ICD-10-GM Kategorie G36 (Sonstige akute Demyelinisation)
- ICD-10-GM Kategorie G37 (Sonstige demyelinisierende Krankheiten des Zentralnervensystems)

Eine Differenzierung der Ergebnisse nach den angegebenen Krankheitsbildern lässt sich den veröffentlichten Daten des BVA nicht entnehmen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Teriflunomid teilte das BVA der sanofi-aventis groupe mit, „dass, berechnet aus der 7 %-Stichprobe des Ausgleichsjahres 2010, die Prävalenz der Erkrankungen, die in die Kategorie G35 fallen, um 0,01 Prozentpunkte niedriger liegt als die Gesamtprävalenz der Erkrankungen der HMG072, also 0,24 % (statt 0,25 %) beträgt. Dementsprechend haben 96 % der Patienten der HMG072 eine G35-Diagnose“ [72]. Für die aktuellen Daten aus dem Jahr 2016 wird sowohl für die HMG072 als auch für die HMG234

ein entsprechender Anteil der Erkrankungen mit den ICD-10-GM-Kategorien G35 angenommen.

Tabelle 3-3: Zahl der HMG072- und HMG234-Erkrankungen nach Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV/2016 des BVA [71]

Patienten mit einer Erkrankung der HMG072	120.225
Patienten mit einer Erkrankung der HMG234	106.898
Patienten mit einer Erkrankung der Gruppen HMG072 oder HMG234	227.123
Korrigierter Wert unter Ausschluss anderer demyelinisierender Erkrankungen (96 %)	218.038

Bezogen auf die Grundgesamtheit der GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2016 (70.728.000 [73]) ergibt sich daraus eine Prävalenz von 308 pro 100.000. Dieser Wert ist in guter Übereinstimmung mit aktuellen Berechnungen der Gesundheitsforen Leipzig, die eine Prävalenz von 0,31 % ermittelt haben [74].

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik

Die Prävalenz der Spastik bei Patienten mit MS liegt einer Befragung zufolge zwischen 40 und 60 % [11]. Diese Schätzung beruht auf Daten aus Großbritannien, eine Spanne von 40 - 60 % stimmt darüber hinaus aber auch gut mit Ergebnissen des deutschen MS-Registers überein, in dem bei 52,5 % der Patienten Spastik als Begleitsymptom der Grunderkrankung berichtet wurde [75], und wird deswegen für die vorliegende Herleitung der Größe der Zielpopulation herangezogen⁶. Die Lebenszeitprävalenz der Spastik liegt bei MS-Patienten deutlich höher und wird auf über 80 % geschätzt (s. Abschnitt 3.2.1).

In zwei Publikationen wird der Anteil der Patienten mit Spastik, deren Symptomatik einen hohen klinischen Einfluss hat bzw. als „mittelschwer“ oder „schwer“ eingestuft wird, mit ungefähr 50 % angegeben (47 % [35] bzw. 54 % [41]). Aktuelle Daten aus dem deutschen MS-Register unterscheiden bei dem Anteil an Patienten mit Spastik nicht zwischen leichter und mittelschwerer bis schwerer Ausprägung der Symptomatik. Aufgrund der guten Übereinstimmung zweier unabhängiger Quellen, wird die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext als ausreichend angenommen.

⁶ Im nordamerikanischen NARCOMS-Register wird der Anteil an Patienten mit Spastik-Symptomatik mit über 80 % angegeben [5, 76] und reicht von 54 % bei Krankheitsbeginn bis hin zu ca. 90 % nach ≥ 20 Jahren mit MS. Im NARCOMS-Register wird nach keinen (normal), minimalen, milden, moderaten und schweren Symptomen differenziert, unter Ausschluss der minimalen Symptomatik stimmen die Daten aus dem NARCOMS-Register mit den europäischen Daten gut überein [76]. Für die Herleitung der Größe der Zielpopulation im vorliegenden Dossier werden die europäischen Daten, die mit dem deutschen MS-Register übereinstimmen, herangezogen, weil diese die beste Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext aufweisen. Der tatsächliche Anteil an MS-Patienten mit Spastik könnte jedoch auch höher liegen.

Patienten mit unzureichender Symptomkontrolle trotz antispastischer Arzneimitteltherapie

Spastik ist ein schwerwiegendes Symptom mit erheblichem Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen [5, 32]. Daher wird angenommen, dass Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik alle entweder eine medikamentöse Therapie erhalten oder zumindest in der Vergangenheit ein Therapieversuch stattfand. Rizzo et al. berichten einen Anteil von 78 % der MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik, die zu einem bestimmten Zeitpunkt eine medikamentöse antispastische Therapie erhielten [5]. Eine Auswertung des deutschen MS-Registers ergab einen Anteil von 70 % der MS-Patienten mit Spastik, die aufgrund der Spastik therapiert werden (medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie) [75]. Da es sich im ersteren Fall um eine Querschnittsstudie handelt, die Vortherapien nicht erfasst, und im letzteren Fall auch Patienten mit leichter Spastik mit eingeschlossen sind, ist mit einem Anteil von 100 % der tatsächliche Versorgungsalltag vermutlich hinreichend gut abbildet.

Weiterhin müssen die Patienten der Zielpopulation nachweislich ein Versagen einer antispastischen Therapie aufzeigen. Ein solches Therapieversagen kann weder über die Daten des Morbi-RSA noch über die Daten des MS-Registers abgebildet werden. Es ist jedoch bekannt, dass es sich bei der Spastik um ein schwer zu beherrschendes Symptom handelt, dass in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht adäquat behandelt werden kann [6]. Es wird geschätzt, dass bei 80 % der MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik die Symptome nicht beherrschbar sind [5].

Zusammenfassung

Die folgende Tabelle 3-4 fasst die Ergebnisse zur Prävalenz der Spastik bei MS zusammen. Die Grundgesamtheit, auf die die Anteile der Patienten bezogen werden, sind die Patienten mit MS in Deutschland, derzeit 218.038 Patienten.

Tabelle 3-4: GKV-Zielpopulation; MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik, deren Symptome unzureichend kontrolliert sind

	Geschätzter Anteil %	GKV-Patientenzahl
GKV-Versicherte 2016		70.728.000 [73]
Patienten mit MS		218.038
MS-Patienten mit Spastik [11, 75]	40 – 60	87.215 – 130.823
MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik [35, 41]	47 – 54	40.991 – 70.644
MS-Patienten mit medikamentöser Behandlung wegen mittelschwerer bis schwerer Spastik	100*	40.991 – 70.644

MS-Patienten mit nicht kontrollierten Symptomen bei mittelschwerer bis schwerer Spastik [5]	80 ^{**}	32.793 – 56.515
Prävalenz ^{***} mittelschwerer bis schwere Spastik bei MS	58 – 100 pro 100.000	
Prävalenz ^{***} mittelschwerer bis schwerer Spastik bei MS, die medikamentös nicht ausreichend kontrolliert ist	46 – 80 pro 100.000	
[*] Es wird davon ausgegangen, dass Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik zu 100 % medikamentöse Therapieversuche erfahren haben. ^{**} Anteil an MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik, deren Symptome nicht ausreichend kontrolliert sind. ^{***} Bezogen auf die Grundgesamtheit der GKV-Versicherten des Jahres 2016		

Inzidenz

MS ist eine chronische Erkrankung, die Bestimmung der Größe der Zielpopulation erfolgte auf Basis der Prävalenz. Daten zur Inzidenz werden an dieser Stelle der Vollständigkeit halber ergänzend dargestellt.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlichte 2008 in einem „Atlas MS“ eine weltweite mittlere geschätzte jährliche Inzidenz von 2,5 Erkrankten je 100.000 Personen [77]. Dagegen wird in einer weiteren Quelle für Europa ein deutlich höherer Wert von 4,3 Fällen pro 100.000 geschätzt [78]. Die aktuelle Therapieleitlinie der DGN zur Diagnose und Therapie der MS gibt eine jährliche Inzidenz der Erkrankung für Deutschland mit 3,5 bis 5 pro 100.000 an und verweist dabei auf eine Publikation von Hein und Hopfenmüller aus dem Jahr 2000 [1]. Weiterhin wurde in der Nutzenbewertung von Teriflunomid eine Auswertung einer Stichprobe von 1,5 Millionen GKV-Versicherten vom pharmazeutischen Unternehmer in Auftrag gegeben, in der eine Inzidenz von 13 Fällen pro 100.000 für das Jahr 2010 ermittelt wurde [72]. Dieser Wert liegt wiederum deutlich über den angegebenen Werten, die in der Literatur beschrieben sind, wodurch sich eine relativ große Spanne von 2,5 bis 13 pro 100.000 ergibt.

Die ermittelte Inzidenz von 2,5 – 13 pro 100.000 gilt für die Erkrankung MS ohne weitere Differenzierung. Für die Schätzung der Inzidenz von MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik (Zielpopulation von Sativex[®]) wird davon ausgegangen, dass sich die Risikofaktoren und entsprechend die Anteile der Patienten mit Spastik-Symptomatik in Bezug auf Inzidenz und Prävalenz nicht unterscheiden, so dass die für die Prävalenz (s. oben) ermittelten Werte auf die Inzidenz übertragen werden können (Tabelle 3-5). Unter dieser Grundannahme ergibt sich für die Spastik bei MS eine Inzidenz von 1 bis 7,8 pro 100.000 und für die mittelschwere bis schwere Ausprägung derselben eine Inzidenz von 0,5 bis 4,2 pro 100.000 GKV-Versicherte.

Tabelle 3-5: Inzidenz der Spastik bei MS

	Anteil	Inzidenz
Inzidenz Multiple Sklerose (MS)	-	2,5 – 13/100.000
Inzidenz Spastik bei MS	40 – 60 %	1,0 – 7,8/100.000
Inzidenz mittelschwerer bis schwerer Spastik bei MS	47 – 54 %	0,5 – 4,2/100.000

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die deutsche Leitlinie zu Diagnostik und Therapie der MS weist basierend auf skandinavischen Daten auf die Möglichkeit einer steigenden Inzidenzrate bei MS hin [1, 79]. Vergleicht man die Daten der letzten RSA-Jahre von 2015 bis 2012 vom BVA [80-83], so bleibt der prozentuale Anteil der Patienten mit HMG072-Erkrankungen nahezu unverändert, während sich bei den Patienten mit Erkrankungen der HMG234 ein leichter Anstieg im prozentualen Anteil der Erkrankungen abzeichnet (Tabelle 3-6). Somit ist insgesamt von der Tendenz tatsächlich auch in Deutschland eine Zunahme der Erkrankung zu erkennen. Eine aktuelle Publikation aus dem Jahr 2014 von Petersen et al. berichtet, dass es 2010 bundesweit 199.505 gesetzlich Krankenversicherte gab, die mindestens in einem Quartal eine (ambulante oder stationäre) Diagnose aus der Gruppe G35-„Multiple Sklerose“ erhalten haben und sich eine Prävalenz von 289 pro 100.000 ergibt [84]. Diese Daten beruhen ebenfalls auf dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich und bestätigen die im vorliegenden Dossier dargestellte Tendenz, auch wenn er etwas niedriger liegt als die aktuell ermittelte Zahl von 308 pro 100.000 (s. oben).

Allerdings können die Daten des Morbi-RSA nicht unkritisch betrachtet werden und stellen auch nicht uneingeschränkt die Prävalenz der MS in Deutschland dar: Fehldiagnosen, Verschiebung der Verteilung der Anzahl der Patienten auf die unterschiedlichen ICD-10-GM Kategorien, Rundungsungenauigkeiten und weitere Einflussgrößen können hier nicht abschließend bewertet werden.

Tabelle 3-6: HMG072- und HMG234-Erkrankungen nach Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid des BVA von 2011 – 2014 [80-83]

	Anzahl der GKV-Versicherten n (%) *			
	2015	2014	2013	2012
HMG072	116.043 (0,17 %)	118.606 (0,17 %)	112.853 (0,16 %)	109.610 (0,16 %)
HMG234	101.391 (0,14 %)	87.791 (0,13 %)	83.042 (0,12 %)	78.155 (0,11 %)
*Basierend auf den Zahlen des BVA Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV/2015-2012				

Für die nächsten 5 Jahre kann keine valide Schätzung einer Änderung vorgenommen worden, so dass für die MS und damit auch für die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehenden Spastik von keiner wesentlichen Änderung der Prävalenz und Inzidenz für Deutschland ausgegangen wird (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der mittelschweren bis schweren Spastik bei MS innerhalb der nächsten fünf Jahre

Jahr	1	2	3	4	5
Prävalenz	58 – 100 pro 100.000	58 – 100 pro 100.000	58 – 100 pro 100.000	58 – 100 pro 100.000	58 – 100 pro 100.000
Inzidenz	0,5 – 4,2 pro 100.000	0,5 – 4,2 pro 100.000	0,5 – 4,2 pro 100.000	0,5 – 4,2 pro 100.000	0,5 – 4,2 pro 100.000

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Sativex [®] Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	38.220 – 65.868	32.793 – 56.515

Die Zulassung von Sativex[®] bezieht sich auf die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Spastik bei erwachsenen MS-Patienten, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen [40]. Patienten, die innerhalb eines Anfangstherapieversuches nicht auf Sativex[®] ansprechen, sind dennoch potenziell Bestandteil der Zielpopulation, denn sie kommen für den

einmaligen Anfangstherapieversuch von 4 Wochen in Frage. Die Anzahl an Patienten, die dauerhaft mit Sativex® behandelt werden, da sie einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von der Therapie haben, ist jedoch niedriger (s. Abschnitt 3.2.5).

Die gewählte Bezugsgröße ist die Gesamtbevölkerung bzw. alle GKV-Patienten mit MS (218.038 Patienten). Die Zulassung beschränkt sich jedoch auf erwachsene Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren. MS ist bei Kindern und Jugendlichen eher selten⁷, in nur 3 - 5 % der Fälle wird die Diagnose vor dem 16. Geburtstag gestellt [18, 88]. Die Anzahl an pädiatrischen Patienten mit nicht nur milder, sondern bereits mittelschwerer bis schwerer Spastik-Symptomatik, die zusätzlich bereits ein Therapieversagen auf eine antispastische Medikation gezeigt haben, ist als entsprechend niedrig zu schätzen.

Anmerkung: Im ersten Nutzenbewertungsverfahren wurde von Almirall eine Prävalenz von 21.800 angegeben. Das IQWiG schätzte auf Basis dieser Angaben eine Spanne von 13.400 bis 38.500 GKV-Patienten, die für den einmaligen Anfangstherapieversuch mit THC/CBD von 4 Wochen in Frage kämen, wies jedoch bereits 2012 darauf hin, dass eine höhere Prävalenz möglich sei [89]. Nach heutigem Kenntnisstand sind diese Daten tatsächlich unterschätzt. Petersen et al. publizierte 2014 anhand des Morbi-RSA ebenfalls eine höhere Rate an MS-Diagnosen als bisher angenommen und begründete dies anhand der Zahlen, die sich auf Stichproben beziehen und auf älteren Schätzungen beruhen [84]. In abgeschlossenen Nutzenbewertungen im Bereich MS von den krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen Teriflunomid (Aubagio®), Dimethylfumarat (zur Behandlung von MS, Tecfidera®) und Fingolimod (Gilenya®) wurde ausgehend von Daten des Morbi-RSA bereits von einer höheren Prävalenz der MS ausgegangen [68-70].

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Wie oben angegeben wurde die Prävalenz der MS-Erkrankungen in Deutschland anhand der Morbi-RSA Daten [71] berechnet. Die Grundgesamtheit, auf die sich diese Berechnung bezog, war die Population der GKV-Versicherten in Deutschland. Dementsprechend leitet sich von dieser Berechnungsgrundlage direkt der Anteil der GKV-Versicherten ab, der dann auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet werden kann. Dafür wurde entgegen der Vorlage nicht das Dokument „Kennzahlen und Faustformeln der GKV“ von 2012 verwendet, sondern eine aktuellere Version der gleichen Quelle zugrunde gelegt [73]. In dieser Quelle sind für das Jahr 2016 70.728.000 GKV-Patienten angegeben. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes lag der Bevölkerungsstand im September 2016 bei 82.457.000 Personen [90].

⁷ Für krankheitsmodifizierende Wirkstoffe sind z. B. auch nach Einschätzung der EMA keine Studien bei Kindern unter 10 Jahren durchführbar, da es keine ausreichende Patientenpopulation gibt. Ein medizinischer Nutzen wird nicht erwartet [85-87].

Damit machen die gesetzlich Krankenversicherten einen Anteil von 85,8 % aus. Mit dieser Angabe kann auf die Größe der Zielpopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung hochgerechnet werden.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.	Beträchtlich*	15.577 – 39.843**
* Im ersten Nutzenbewertungsverfahren wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen beschlossen. ** Anzahl der Patienten in der GKV, die nach einem Anfangstherapieversuch respondiert haben (47,5 – 70,5 %) (s. Angaben in Modul 4 sowie [58, 91]).			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es wurde eine Spanne von 32.793 – 56.515 Patienten ermittelt (Tabelle 3-8), die zulassungskonform mit Sativex® behandelt werden können. Die Patientengruppe, die einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen hat, sind die Patienten, die in einem vierwöchigen Anfangstherapieversuch auf Sativex® reagieren (sog. Therapieansprecher oder auch Responder) und die Therapie laut Fachinformation fortführen dürfen. Nach Erfahrungen aus klinischen Studien betrifft dies 47,5 – 70,5 % der Patienten [58, 91]. Daraus ergibt sich die Patientengruppe mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von 15.577 bis 39.843 Patienten in der GKV.

Tabelle 3-10: Zielpopulation Übersicht

Schritt	Population	Größe	Begründung
A	GKV-Zielpopulation	32.793 – 56.515	- Die Anzahl an Patienten, die in Deutschland zulassungskonform mit Sativex® behandelt werden können, wurde basierend auf Daten des Morbi-RSA, des deutschen MS-Registers und ergänzender Literatur geschätzt (Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4). - Berechnungsgrundlage stellten die Daten aus dem Morbi-RSA (Daten der gesetzlichen Krankenversicherung), direktes Ergebnis der Berechnung ist damit die GKV-Zielpopulation.
B	GKV-Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15.577 – 39.843	- Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in der Zielpopulation sind die Patienten aus A, die auf die Behandlung ansprechen. - Der Anteil an Respondern basiert auf Daten aus Studien, in denen eine adäquate, fachinformationskonforme Responderselektion vorgenommen wurde.

Anmerkung: Im März 2017 wurde die Verordnungsfähigkeit von Cannabisblüten/-extrakten und Fertigarzneimitteln mit entsprechenden Inhaltsstoffen ausgeweitet. Schwerkranken Patienten haben nun ein Recht auf Versorgung“ mit Cannabis-basierten Fertigarzneimitteln sowie Cannabisblüten und -extrakten“, wenn keine allgemein anerkannte, dem „medizinischen Standard entsprechende Leistung“ zur Verfügung steht und „eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome besteht“ [92]. Es ist nicht auszuschließen, dass sich diese Gesetzesänderung auf das Verschreibungsverhalten der Ärzte auswirken wird und es vermehrt zu Verschreibungen von Sativex® in anderen nicht-zugelassenen Indikationen kommt. Das Ausmaß dieses Effektes ist zum derzeitigen Zeitpunkt nicht abzuschätzen. Bei der Bestimmung der Größe der Zielpopulationen bleiben Verschreibungen außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes unberücksichtigt, da es sich nicht um die definierte „Zielpopulation“ handelt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden.

Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche wurde für die Angaben in Abschnitt 3.1 nicht durchgeführt.

Die Beschreibungen der Erkrankung Multiple Sklerose und des therapeutischen Bedarfs beruhen weitestgehend auf Angaben der aktuellen Leitlinie der DGN zur Diagnose und Behandlung der MS. Zu den spezifischen Symptomen im Anwendungsgebiet (Spastik bei MS) wurde die Leitlinie Therapie des spastischen Syndroms ergänzend hinzugezogen. Zudem wurde nach weiterführenden Informationen zu medikamentösen Behandlungsoptionen in den deutschen Fachinformationen sowie im Arzneiverordnungsreport recherchiert.

Sowohl die potentielle Zielpopulation als auch die Zielpopulation mit therapeutischem Zusatznutzen für die Anwendung von Sativex[®] wurde anhand der relevanten Angaben in der Fachinformation charakterisiert. Ein Teil der epidemiologischen Daten basiert auf Daten zur Erhebung für den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich, die auf der Internetseite des BVA publiziert sind und wurden mit den Angaben des statistischen Bundesamtes und weiterer Fachliteratur ergänzt. Zusätzliche Informationen wurden auch den Unterlagen zu den abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Fingolimod (Gilenya[®]), Teriflunomid (Aubagio[®]) und Dimethylfumarat (zur Behandlung von MS, Tecfidera[®]) entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2014): Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Entwicklungsstufe: S2e, AWMF-Registernummer: 030/050.
2. Günther J, Berlitt P (2017): Mittel zur Behandlung der multiplen Sklerose. In: Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 571-87.
3. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, et al. (2008): Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. Deutsches Ärzteblatt international; 105:113-9.

4. Eichstädt K., Flachenecker P., Friede T., Kleinschnitz C., Pöhlau D., Rienhoff O., et al. (2017): Age at diagnosis over the last decades - Analysis of the German MS Registry. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: <https://www.dmsg.de/msregister/download/nextCloud/index.php/s/uMKdvRK3T6b9cd8#pdfviewer>.
5. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL (2004): Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*; 10:589-95.
6. Zettl UK, Rommer P, Hipp P, Patejdl R (2016): Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*; 9(1):9-30.
7. Wiendl H, Kieseier BC (2010): Epidemiologie; Therapie; Pharmakoökonomie. In: Brandt T, Hohlfeld R, Noth J, Reichmann H: *Multiple Sklerose*. Stuttgart: Kohlhammer GmbH; 40-3; 188-99; 206-9.
8. Stahmann A., Eichstädt K., Ellenberger D., Meißner T., Meyer C., Zettl U.K., et al. (2017): MS in Deutschland: Symptome und Behandlungsdefizite aktuelle Daten aus dem MS-Register der DMSG für die MS-Forschung. [Zugriff: 31.01.2017]. URL: <https://www.dmsg.de/msregister/download/nextCloud/index.php/s/ag08Hsq93XP9DvL#pdfviewer>.
9. Ellenberger D., Flachenecker P., Friede T., Haas J., Kleinschnitz C., Pöhlau D., et al. (2017): Decline in PPMS Diagnosis? - The German View. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: <https://www.dmsg.de/msregister/download/nextCloud/index.php/s/C7rBykPfJBRthgV#pdfviewer>.
10. Thiel S., Leyboldt T., Röpke L., Wandinger K. P., Kümpfel T., Aktas O., et al. (2018): Neuroimmunological Registries in Germany. [Zugriff: 31.01.2018]. URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0043-108830.pdf>.
11. Beard S, Hunn A, Wight J (2003): Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technology Assessment*; 7:iii, ix-x, 1-111.
12. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Berger K, Elias WG, Flachenecker P, et al. (2006): Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *The European Journal of Health Economics*; 7 Suppl 2:S34-44.
13. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S (2010): Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *International Review of Psychiatry*; 22:2-13.
14. McKay KA, Kwan V, Duggan T, Tremlett H (2015): Risk factors associated with the onset of relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *BioMed Research international*; 2015:817238.
15. Köhler W, Hoffmann FA, Block A (2012): Klinik der Multiplen Sklerose; Symptomatische Therapie (Spastik, Klonus). In: Schmidt RM, Hoffman FA: *Multiple Sklerose*. München: Elsevier GmbH; 51-8; 214-23.
16. Ascherio A, Munger KL (2007): Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of Neurology*; 61(4):288-99.
17. Alenda R, Alvarez-Lafuente R, Costa-Frossard L, Arroyo R, Mirete S, Alvarez-Cermenó JC, et al. (2014): Identification of the major HHV-6 antigen recognized by cerebrospinal fluid IgG in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*; 21(8):1096-101.

18. European Medicines Agency (EMA) (2015): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. [Zugriff: 06.12.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf.
19. Keegan BM, Noseworthy JH (2002): Multiple sclerosis. Annual Review of Medicine; 53:285-302.
20. Kurtzke JF (1983): Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology; 33:1444-52.
21. Flachenecker P, Zettl UK, Gotze U, Haas J, Schimrigk S, Elias W, et al. (2005): [MS registry in Germany--design and first results of the pilot phase]. Nervenarzt; 76(8):967-75.
22. Buzzard KA, Broadley SA, Butzkueven H (2012): What do effective treatments for multiple sclerosis tell us about the molecular mechanisms involved in pathogenesis? Int J Mol Sci; 13:12665-709.
23. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (gbe-bund) (2017): Durchschnittliches Alter der Gestorbenen in Lebensjahren (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, Nationalität, ICD-10. [Zugriff: 20.11.2017]. URL: www.gbe-bund.de.
24. Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, Shirani A, Zhu F, Oger J, et al. (2012): Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry; 83:61-6.
25. Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, Rivey MP (2010): New approaches in the management of multiple sclerosis. Drug Design, Development and Therapy; 4:343-66.
26. Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D'Amelio M, Savettieri G (2008): Mortality in multiple sclerosis: a review. European Journal of Neurology; 15:123-7.
27. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E (2004): Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. Brain; 127:844-50.
28. Sumelahti ML, Hakama M, Elovaara I, Pukkala E (2010): Causes of death among patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis; 16:1437-42.
29. Hirst C, Swingle R, Compston DA, Ben-Shlomo Y, Robertson NP (2008): Survival and cause of death in multiple sclerosis: a prospective population-based study. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry; 79:1016-21.
30. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2012): Therapie des spastischen Syndroms, Entwicklungsstufe: S1, AWMF-Registernummer : 030/078.
31. Koch-Henriksen N, Stenager E, Bronnum-Hansen H (2011): Studies based on the Danish Multiple Sclerosis Registry. Scandinavian Journal of Public Health; 39:180-4.
32. Milinis K, Tennant A, Young CA (2016): Spasticity in multiple sclerosis: Associations with impairments and overall quality of life. Multiple Sclerosis and Related Disorders; 5:34-9.
33. Pozzilli C (2014): Overview of MS spasticity. European Neurology; 71 Suppl 1:1-3.
34. Lance JW (1980): The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. Neurology; 30:1303-13.
35. Barnes MP, Kent RM, Semlyen JK, McMullen KM (2003): Spasticity in multiple sclerosis. Neurorehabil Neural Repair; 17(1):66-70.
36. Zettl UK, Henze T, Essner U, Flachenecker P (2014): Burden of disease in multiple sclerosis patients with spasticity in Germany: mobility improvement study (Move I). The European Journal of Health Economics; 15(9):953-66.

37. Stevenson VL, Gras A, Bardos JI, Broughton J (2015): The high cost of spasticity in multiple sclerosis to individuals and society. *Multiple Sclerosis*; 21(12):1583-92.
38. Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, Seidel D, Albrecht H, Starck M, et al. (2017): Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 - Gangstörung und Spastik. *Nervenarzt*; 88(12):1428-34.
39. Sutliff MH (2010): Contribution of impaired mobility to patient burden in multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion*; 26:109-19.
40. Almirall Hermal GmbH (2010): Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle; Fachinformation. Stand: März 2015 [Zugriff: 17.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N (2004): What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians*; 97:671-6.
42. Stolp-Smith KA, Carter JL, Rohe DE, Knowland DP, 3rd (1997): Management of impairment, disability, and handicap due to multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc*; 72:1184-96.
43. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV (2006): Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *European Neurology*; 56:78-105.
44. Good DC (2002): Measurement of Spasticity. In: Gelber DA, Jeffrey DR: *Clinical Evaluation and Management of Spasticity*. 27-44.
45. Novartis Pharma GmbH (2003): Lioresal®; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 10.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
46. Novartis Pharma (1985): Sirdalud®; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 17.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung HP, Soelberg Sorensen P, Thompson AJ, et al. (2016): Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Multiple Sclerosis*; 22(11):1386-96.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose. [Zugriff: 02.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1915/2014-01-23_AM-RL-VI_Gabapentin_BAnz.pdf.
49. Novartis Pharma (1999): Lioresal® Intrathecal 10mg/20ml Infusionslösung/ - 10mg/5ml Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 15.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
50. Hexal (2007 (Stand: Mai 2015)): Tolperison HEXAL® 50 mg, Filmtabletten. [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc//2015/06/30/2161746/O37d807f536b54e1a9bb6e319fcd44ca1.pdf>.
51. ALIUD PHARMA GmbH, Hexal AG, Mylan dura GmbH, Orion Pharma GmbH, STADapharm GmbH (2013): Rote Hand Brief; Einschränkung der Indikation für Tolperison-haltige Produkte und das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen. [Zugriff: 29.01.2018]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2013/rhb-tolperison.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
52. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2013): Tetrazepam Verfahren nach Artikel 107i; 72. Routinesitzung 29. Mai 2013 [Zugriff: 29.01.2018]. URL:

- http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/RoutinesitzungPar63AMG/72Sitzung/pkt-3-2.pdf?__blob=publicationFile&v=1.
53. Sanofi (2013): Rote Hand Brief: Ruhen der Zulassung aller aller Tetrazepam-haltiger Arzneimittel (z. B. MUSARIL®-Filmtabletten) zum 1.8.2013. [Zugriff: 29.01.2018]. URL: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130624.pdf>.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose. [Zugriff: 09.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2666/2014-01-23_AM-RL-VI_Gabapentin_ZD.pdf.
55. Chou R, Peterson K, Helfand M (2004): Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*; 28:140-75.
56. Henze T, Flachenecker P, Zettl UK (2013): Bedeutung und Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose. Ergebnisse der MOVE-1-Studie. *Der Nervenarzt*; 84:214-22.
57. Metz L, Page S (2003): Oral cannabinoids for spasticity in multiple sclerosis: will attitude continue to limit use? *The Lancet*; 362:1513.
58. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. (2011): A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*; 18:1122-31.
59. Shakespeare DT, Boggild M, Young CA (2003): Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001332.
60. Corston RN, Johnson F, Godwin-Austen RB (1981): The assessment of drug treatment of spastic gait. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 44:1035-9.
61. Lapierre Y, Bouchard S, Tansey C, Gendron D, Barkas WJ, Francis GS (1987): Treatment of spasticity with tizanidine in multiple sclerosis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*; 14:513-7.
62. Duncan GW, Shahani BT, Young RR (1976): An evaluation of baclofen treatment for certain symptoms in patients with spinal cord lesions. A double-blind, cross-over study. *Neurology*; 26:441-6.
63. Stien R, Nordal HJ, Oftedal SI, Slettebo M (1987): The treatment of spasticity in multiple sclerosis: a double-blind clinical trial of a new anti-spastic drug tizanidine compared with baclofen. *Acta Neurologica Scandinavica*; 75:190-4.
64. Bass B, Weinshenker B, Rice GPA, Noseworthy JH, Cameron MGP, Hader W, et al. (1988): Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*; 15:15-9.
65. Sintetica (2010): Baclofen Meduna Intrathekal 0,05 mg/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-022 - Extrakt aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination: Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol) [VERTRAULICH].
67. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P (2002): A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technology Assessment*; 6:1-73.

68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fingolimod. [Zugriff: 21.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1908/2012-29-03_AM-RL-XII_Fingolimod_TrG.pdf.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid [Zugriff: 21.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2727/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_TrG.pdf.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dimethylfumarat. [Zugriff: 21.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2977/2014-10-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_TrG.pdf.
71. Bundesversicherungsamt (BVA) (2017): Risikostrukturausgleich - Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV/2016. [Zugriff: 02.11.2017]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellung-gen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
72. sanofi-aventis groupe (2013): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Teriflunomid (AUBAGIO®) Modul 3A. [Zugriff: 06.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-396/2013-09-25_Modul3A_Teriflunomid.pdf.
73. Bundesgesundheitsministerium (BMG) (2017): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [Zugriff: 02.11.2017]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf.
74. Gesundheitsforen Leipzig (GFL) (2017): Erkenntnisse zur Epidemiologie der Multiplen Sklerose aus Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen. [Zugriff: 21.11.2017]. URL: https://www.gesundheitsforen.net/portal/de/mailings/gfl_newsletter_11_2017/gfl_newsletter_11_2017_epidemiologie_ms.shtml?pk_campaign=newsletter_november_2017.
75. Skierlo S, Rommer PS, Zettl UK (2016): Symptomatic treatment in multiple sclerosis-interim analysis of a nationwide registry. *Acta Neurologica Scandinavica*; 135(4):394-9.
76. Kister I, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, et al. (2013): Natural history of multiple sclerosis symptoms. *International Journal of MS Care*; 15(3):146-58.
77. World Health Organisation (WHO) (2008): Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World. [Zugriff: 11.02.2015]. URL: http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf.
78. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, et al. (2006): The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*; 13(7):700-22.
79. Koch-Henriksen N, Sorensen PS (2010): The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology*; 9:520-32.

80. Bundesversicherungsamt (BVA) (2013): Grundlagenbescheid IV des BVA aus dem Jahr 2012. [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
81. Bundesversicherungsamt (BVA) (2014): Grundlagenbescheid IV des BVA aus dem Jahr 2013. [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
82. Bundesversicherungsamt (BVA) (2015): Grundlagenbescheid IV des BVA aus dem Jahr 2014. [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
83. Bundesversicherungsamt (BVA) (2016): Grundlagenbescheid IV des BVA aus dem Jahr 2015. [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
84. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Göpfarth D (2014): Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. Der Nervenarzt; 85:990-8.
85. European Medicines Agency (EMA) (2017): European Medicines Agency decision P/0165/2017 - PIP teriflunomide. [Zugriff: 21.11.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500232026.pdf.
86. European Medicines Agency (EMA) (2017): European Medicines Agency decision P/0050/2017 - PIP fingolimod. [Zugriff: 21.11.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500228433.pdf.
87. European Medicines Agency (EMA) (2017): European Medicines Agency decision P/0167/2017 - PIP dimethylfumarat. [Zugriff: 21.11.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500232020.pdf.
88. Stark W, Gärtner J (2010): Multiple Sklerose bei Kindern. Der Neurologe & Psychiater; (6/10):43-53.
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): Extrakt aus Cannabis Sativa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 26.03.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-78/2011-07-01-D-010_Cannabis-Sativa_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
90. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017): Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 - Bevölkerungsstand von 2016. [Zugriff: 02.11.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
91. Etges T, Karolia K, Grint T, Taylor A, Lauder H, Daka B, et al. (2016): An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland who have been prescribed Sativex® (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray. Therapeutics and Clinical Risk Management; 12:1667-75.
92. Bundesregierung (2017): Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 06. März 2017. [Zugriff: 20.10.2017]. URL: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=%2F%2F%5B%40attr_id%3D%27bg

[bl117s0403.pdf%27%5D#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl117s0403.pdf%27%5D_1508497426924.](#)

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-11 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Vorbetrachtungen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (vgl. Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2) umfasst folgende Wirkstoffe:

- Baclofen (oral)
- Tizanidin
- Dantrolen [1].

Die gelisteten Arzneimittel sollen Bestandteil einer optimierten Standardtherapie sein, der jeweilige Zulassungsstatus ist zu berücksichtigen. Aufgrund der patientenindividuellen Variabilität einer optimierten Standardtherapie sind in der klinischen Anwendung unterschiedliche Dosierungen und/oder Kombinationen mehrerer Wirkstoffe möglich. Bei der hier vorgenommenen Darstellung der Kosten wird die Individualität der Behandlung nicht abgebildet. Stattdessen werden bei den Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Jahrestherapiekosten für jeden eingeschlossenen Wirkstoff einzeln ermittelt und aufgeführt. Diese Darstellung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung orientiert sich an der Darstellung der Therapiekosten im G-BA Beschluss zu Sativex[®] vom 21. Juni 2012 [2].

Abweichend von der Darstellung des G-BA im Beschluss zu Sativex[®] vom 21. Juni 2012 wird bei der Darstellung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels im vorliegenden Dossier nicht zwischen Respondern und Non-Respondern unterschieden. Stattdessen werden – wie auch in der Dossiervorlage gefordert – die Jahrestherapiekosten getrennt für die Zielpopulation (alle Patienten, die für eine initiale Behandlung in Frage kommen) und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ausgewiesen (s. Abschnitt 3.3.5). Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ist nur für die Patienten belegt, die im Rahmen eines Anfangstherapieversuchs auf die Sativex[®]-Therapie ansprechen (s. Modul 4). Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist bei zulassungskonformer Anwendung von Sativex[®] bereits nach kurzer Behandlungszeit (4 Wochen) zu identifizieren. Nur diese Patienten werden dauerhaft mit Sativex[®] therapiert (s. Abschnitt 3.2.5), so dass auch nur für diese die entsprechenden Kosten anfallen, die in Tabelle 3-11 bis Tabelle 3-19 hergeleitet sind. Für Patienten, die nicht ausreichend von der Therapie

profitieren, fallen lediglich die Kosten für den Anfangstherapieversuch an. Eine entsprechende Kommentierung und Differenzierung der resultierenden Jahrestherapiekosten für alle Patienten und die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen findet sich in Abschnitt 3.3.5.

Des Weiteren kann bei Patienten mit schwerer Spastik, die nicht angemessen auf eine andere antispastische orale Arzneimitteltherapie angesprochen haben, die Therapie mit Baclofen (intrathekal) zur Symptomverbesserung in Betracht gezogen werden. Nach Auffassung von Almirall stellt die Therapie mit intrathekalem Baclofen (ITB) für die Patienten der Zielpopulation, die an schwerer, chronischer Spastik leiden, eine nach den Kriterien des G-BA geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie dar (s. Abschnitt 3.1). Stünde Sativex® nicht als Therapiealternative zur Verfügung, wäre die ITB für diese Patienten die verbleibende Therapieoption. Die Kosten für die ITB-Therapie sind im Abschnitt 3.3.5 dargestellt.

Sativex® ist indiziert zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose bei erwachsenen Patienten, die nicht ausreichend auf eine vorherige antispastische Therapie angesprochen haben. Bei der MS handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit fortschreitender Behinderung und kontinuierlichem Therapiebedarf. Mit zunehmender Erkrankung steigt auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten und die Verschlechterung der Spastik-Symptomatik [3]. Da es sich bei der Zielpopulation um Patienten handelt, die bereits mit antispastischer Arzneimitteltherapie behandelt waren und für die die Dosis der Erstlinientherapie bereits ausgereizt ist, wird die Titration bei Baclofen, Tizanidin und Dantrolen nicht in den Kostendarstellungen berücksichtigt. Bei dem zu bewertenden Arzneimittel fallen im ersten Therapiejahr im Gegensatz dazu niedrigere Kosten an als in den Tabellen (Tabelle 3-11 bis Tabelle 3-20) ausgewiesen, da auch für Sativex® eine Titration vorgesehen ist. Da auch die Individualität der optimierten Behandlung in dieser Kostendarstellung nicht abgebildet werden kann, wird die Darstellung zusätzlich vereinfacht, indem sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel (Sativex®) als auch bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien von einer Dauertherapie ausgegangen und keine Unterscheidung zwischen dem 1. Therapiejahr und Folgetherapiejahren vorgenommen wird. Die Kosten werden dementsprechend für einen Jahreszeitraum ausgewiesen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Die folgende Tabelle 3-11 soll den Behandlungsmodus für alle Patienten angeben, die für eine Therapie mit Sativex® und der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet grundsätzlich in Frage kommen. Die dargestellten Angaben zum Behandlungsmodus beziehen sich jedoch auf eine kontinuierliche Dauerbehandlung mit Sativex®, die nur für Patienten angezeigt ist, die im Rahmen eines Anfangstherapieversuchs eine erhebliche Verbesserung der Spastik-Symptomatik erreicht haben [4]. Dies entspricht den Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Für Patienten ohne Zusatznutzen fallen lediglich die Kosten für den Anfangstherapieversuch an, welche in der zusammenfassenden Darstellung in Abschnitt 3.3.5 berücksichtigt sind.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) (Sativex®) Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben	Patientenindividuell unterschiedlich (kontinuierlich 1 – 12 Sprühstöße ^b)	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Baclofen (oral) (BACLOFEN ratiopharm®) Tablette	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben	2 – 4-mal täglich ^c (kontinuierlich)	365	1
Tizanidin (SIRDALUD®) Tablette		3 – 4-mal täglich (kontinuierlich)	365	1
Dantrolen (DANTAMACRIN®) Hartkapsel		2 – 4-mal täglich (kontinuierlich)	365	1
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				
^a Da aus den Fachinformationen der Wirkstoffe keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung für 1 Jahr, d. h. 365 Tage angesetzt.				
^b In der Fachinformation ist keine Empfehlung für eine minimale Erhaltungsdosis angegeben. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell unterschiedlich. Maximal ist eine Dosis von 12 Sprühstößen pro Tag angegeben, so dass eine Spanne von 1 – 12 Sprühstößen resultiert.				
^c Für die Berechnung werden 3 Einzeldosen zugrunde gelegt, die Tagesdosis wird nach Fachinformation auf 2 – 4 Einzeldosen verteilt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Beschreibung des Behandlungsmodus und der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden wirkstoffbezogen entsprechende Fachinformationen herangezogen [5-8].

Für die in Tabelle 3-11 aufgeführten Präparate ist keine maximale Therapiedauer in der Fachinformation angegeben. Die aufgeführten Arzneimittel eignen sich zur Langzeit- oder Dauertherapie. Grundsätzlich „wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist“ [9], wenn in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist. Folglich wird auch bei den hier aufgeführten Präparaten von einem Behandlungsjahr ausgegangen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die für Sativex® genannte Zielpopulation entspricht der Definition in Abschnitt 3.2.1. Laut Fachinformation und im Versorgungsalltag ist die Anzahl der Sprühstöße von Patient zu

Patient unterschiedlich [4]. Gemäß des in der Fachinformation angegebenen Titrationsschemas sollte mit einem Sprühstoß pro Tag begonnen und diese schrittweise erhöht werden (s. Titrationsschema in [4] und Abschnitt 3.4.1). Nach erfolgter Titrationsphase sollten Patienten die optimale erreichte Dosis beibehalten. Eine Retitration nach oben oder nach unten kann je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit angemessen sein. In der Fachinformation ist keine Empfehlung für eine minimale Erhaltungsdosis angegeben. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell unterschiedlich. In anderen Nutzenbewertungsverfahren wurde bei patientenindividuell unterschiedlicher Behandlung auf die Darstellung konkreter Kosten verzichtet [10-12]. In der Fachinformation von Sativex[®] ist jedoch eine Maximaldosis von 12 Sprühstößen pro Tag angegeben, so dass hier eine Spanne von 1 – 12 Sprühstößen resultiert [4]. Da es sich bei der Spastik aufgrund von Multipler Sklerose um ein Symptom mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt, wird von einer Dauertherapie ausgegangen. Die Kosten für Titrationsphasen mit Sativex[®] werden daher nicht berücksichtigt, obwohl die Kosten im ersten Therapiejahr dadurch niedriger liegen. Folglich werden 1 – 12 Sprühstöße pro Tag für Sativex[®] angesetzt.

Es wird insofern bereits hier zwischen der Zielpopulation und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterschieden, als dass der Behandlungsmodus und der Verbrauch ausschließlich für Patienten ermittelt werden, die dauerhaft mit Sativex[®] therapiert werden können. Die entsprechenden Angaben für Therapieversager (kein Ansprechen nach vier Wochen Behandlung), für die kein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen belegt ist, finden sich in Abschnitt 3.3.5.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Baclofen (oral)

Die Behandlung mit Baclofen ist in der Regel eine Langzeittherapie. Die Therapie sollte immer mit einer niedrigen Dosierung einschleichend begonnen werden, um Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Die optimale Erhaltungsdosis ist in jedem Einzelfall individuell zu ermitteln. Die Tagesdosis wird auf 2 – 4 Einzelgaben verteilt [5, 6]. Für die Berechnung werden aufgrund der verfügbaren Wirkstärken 3 Einzelgaben zugrunde gelegt.

Tizanidin

Die Tizanidin-Plasmakonzentration zeigt eine hohe Variabilität zwischen den Patienten und die therapeutische Breite ist gering. Dadurch kommt der Einstellung der Dosis eine besondere Bedeutung zu. Nach Fachinformation wird der optimale therapeutische Effekt bei Tizanidin erreicht, wenn die Tagesdosis verteilt auf 3 oder 4 gleich große Einzeldosen eingenommen wird [7].

Dantrolen

Gemäß Fachinformation ist Dantrolen für eine Langzeittherapie vorgesehen. Die Einstellung erfolgt in der Regel über 4 Wochen bis die individuell optimale Dosis erreicht ist. Die Erhaltungsdosis sollte von den Patienten auf 2 – 4 Einzeldosen verteilt eingenommen werden, um möglichst gleichmäßige Plasmaspiegel zu erreichen und die Nebenwirkungen zu minimieren [8].

Eine dauerhafte Behandlung mit Dantrolen ist nur dann möglich, wenn sich nach 6 - 8 Wochen ein Behandlungserfolg einstellt, andernfalls soll die Behandlung beendet werden [8].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Delta-9- Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) (Sativex®) Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben	Patientenindividuell unterschiedlich (kontinuierlich 1 – 12 Sprühstöße ^a)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Baclofen (oral) (BACLOFEN ratiopharm®) Tablette	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben	2 – 4-mal täglich ^b (kontinuierlich)	365
Tizanidin (SIRDALUD®) Tablette		3 – 4-mal täglich (kontinuierlich)	365
Dantrolen (DANTAMACRIN®) Hartkapsel		2 – 4-mal täglich (kontinuierlich)	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			
^a In der Fachinformation ist keine Empfehlung für eine minimale Erhaltungsdosis angegeben. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell unterschiedlich. Maximal ist eine Dosis von 12 Sprühstößen pro Tag angegeben, so dass eine Spanne von 1 – 12 Sprühstößen resultiert.			
^b Für die Berechnung werden 3 Einzeldosen zugrunde gelegt, die Tagesdosis wird nach Fachinformation auf 2 – 4 Einzeldosen verteilt.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) (Sativex®) Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben	365	Patienten-individuell unterschiedlich ^a (1 – 12 Sprühstöße pro Tag)	Patienten-individuell unterschiedlich ^a (365 – 4.380 Sprühstöße)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Baclofen (oral) (BACLOFEN ratiopharm®) Tablette	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben	365	3 Tabletten à 10 – 25 mg ^b	1.095 Tabletten (10.950 mg – 27.375 mg)
Tizanidin (SIRDALUD®) Tablette		365	3 Tabletten à 4 mg – 4 Tabletten à 6 mg	1.095 – 1.460 Tabletten (4.380 mg – 8.760 mg)
Dantrolen		365	2 Kapseln à	730 – 1.460

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
(DANTAMACRIN®) Hartkapsel			25 mg – 4 Kapseln à 50 mg	Tabletten (18.250 mg – 73.000 mg)
^a In der Fachinformation ist keine Empfehlung für eine minimale Erhaltungsdosis angegeben. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell unterschiedlich. Maximal ist eine Dosis von 12 Sprühstößen pro Tag angegeben, so dass eine Spanne von 1 – 12 Sprühstößen resultiert.				
^b Für die Berechnung werden 3 Einzeldosen zugrunde gelegt, die Tagesdosis wird nach Fachinformation auf 2 – 4 Einzeldosen verteilt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für die Berechnung des Verbrauchs wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet [4-8].

Zu bewertendes Arzneimittel

Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 ausgeführt, ist die Anzahl der Sprühstöße von Patient zu Patient unterschiedlich und bewegt sich in einer Spanne von 1 – 12 Sprühstößen pro Tag. Bei 365 Tagen ergibt sich daraus eine Spanne von 365 – 4.380 Sprühstößen, was bei 100 µl pro Sprühstoß 36,5 bis 438 ml entspricht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Baclofen (oral)

Die Therapie sollte immer mit einer niedrigen Dosierung einschleichend begonnen werden, um Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Die optimale Erhaltungsdosis ist in jedem Einzelfall individuell zu ermitteln. Die optimale Tagesdosis liegt nach Fachinformation gewöhnlich bei 30 – 75 mg täglich und wird auf 2 – 4 Einzelgaben verteilt. Die Tageshöchstdosis beträgt 75 mg, nur in seltenen Fällen – in der Regel unter stationären

Bedingungen – sind Tagesdosen von 90 – 120 mg erforderlich. Für die nachfolgenden Berechnungen wird entsprechend der Vorgaben und des Vorgehens des G-BA [2] angenommen, dass die Tagesdosis auf 3 Einzelgaben verteilt wird. Mit diesem Tablettenverbrauch wird die Dosisspanne von 30 – 75 mg täglich abgedeckt. Folglich werden 1.095 Tabletten im Jahr verbraucht (3 Tabletten * 365 Tage = 1.095 Tabletten).

Tizanidin

Im Allgemeinen sollte die Tagesdosis anfangs 3-mal 2 mg nicht überschreiten. Eine Erhöhung der Tagesdosis um 2 – 4 mg kann in halb- oder einwöchigen Abständen erfolgen. Die optimale Tagesdosis liegt im Allgemeinen zwischen 12 mg und 24 mg, die auf 3 oder 4 Einzelgaben verteilt werden. Pro Jahr und Patient ergibt sich entsprechend der Vorgaben und des Vorgehens des G-BA [2] ein Verbrauch von 1.095 – 1.460 Tabletten (3 – 4 Einzelgaben täglich * 365 Tage = 1.095 – 1.460 Tabletten).

Dantrolen

Jeder Patient sollte langsam auf die individuell erforderliche Dosis eingestellt werden. Die Gesamttagesdosis sollte dabei auf 2 – 4 Einzeldosen verteilt werden. Die Dosierung beginnt mit 25 mg 2-mal täglich und endet bei 50 mg 4-mal täglich, da höhere Dosen als 200 mg bei einer Langzeittherapie nicht verabreicht werden sollten. Folglich werden entsprechend der Vorgaben des G-BA 730 – 1.460 Kapseln pro Jahr und Patient verbraucht (2 – 4 Kapseln täglich * 365 Tage = 730 – 1.460 Kapseln).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Delta-9- Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) (Sativex®) Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	Sativex® 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD, Spray, 3 Sprays à 10 ml, N1, PZN: 02258004, AVP: 310,64 €	308,87 € [1,77 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Baclofen (oral) (BACLOFEN ratiopharm®) Tablette	BACLOFEN ratiopharm® 10 mg, Tabletten, 100 Tabletten, N3, PZN: 03753409, AVP = Festbetrag: 17,16 €	15,39 € [1,77 €]
Baclofen (oral) (BACLOFEN ratiopharm®) Tablette	BACLOFEN ratiopharm® 25 mg, Tabletten, 100 Tabletten, N3, PZN: 03753438, Festbetrag: 27,14 € AVP: 26,23 € AVP < Festbetrag	25,37 € [1,77 €]
Tizanidin (SIRDALUD®) Tablette	SIRDALUD® 4 mg, Tabletten, 100 Tabletten, N3, PZN: 03023504, AVP = Festbetrag: 21,44 €	19,67 € [1,77 €]
Tizanidin (SIRDALUD®) Tablette	SIRDALUD® 6 mg, Tabletten, 100 Tabletten, N3, PZN: 03023556, AVP = Festbetrag: 27,14 €	25,37 € [1,77 €]
Dantrolen (DANTAMACRIN®) Hartkapsel	DANTAMACRIN® 25 mg, Kapseln, 100 Kapseln, N3, PZN: 02486171, AVP: 74,38 €	55,08 € [1,77 €; 3,51 €; 14,02 €]
Dantrolen (DANTAMACRIN®) Hartkapsel	DANTAMACRIN® 50 mg, Kapseln, 100 Kapseln, N3, PZN: 02486188, AVP: 93,42 €	73,83 € [1,77 €; 4,56 €; 13,26 €]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Preisinformation und jeweilige Abschläge dieser Präparate wurden aus dem ABDA-Artikelstamm⁸ (Online-Version 01.03.2018) entnommen. Die Aktualisierung der Preise der bereits ausgewählten Packungen aus der ABDA-Datenbank erfolgte am 01.04.2018. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden sofern zutreffend zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7% für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6% für nicht festbetragsregelte Produkte bei Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl bei den Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. Rabatte werden auch bei generischen Festbetragsarzneimitteln der aktuellen Marktsituation entsprechend nur dann abgezogen, wenn sie im ABDA-Artikelstamm aufgeführt sind.

Für diese Darstellung werden nur im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils die kostengünstigste Packung, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für Sativex[®] und der Erstattungsbetrag nach § 78 Absatz 3a Satz 1 AMG beträgt für die Packung mit 3 Sprays à 10 ml 237,00 €. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für die Einzelpackung beträgt somit 310,64 € (inkl. 19 % MwSt.). Nach Anrechnung aller gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge ergeben sich damit tatsächliche Kosten für die GKV (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) in Höhe von 308,87 € für die N-1-Packung mit 3 Sprays à 10 ml.

⁸ Der ABDA-Artikelstamm liefert in der Regel alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren weitestgehend auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Baclofen (oral)***

Der AVP und Festbetrag für Baclofen ratiopharm® beträgt für eine N3-Packung mit 100 Tabletten à 10 mg 17,16 €. Nach Anrechnung aller gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge ergeben sich damit tatsächliche Kosten für die GKV (Festbetrag bzw. AVP nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) in Höhe von 15,39 €.

Der Festbetrag für eine N3-Packung mit 100 Tabletten à 25 mg beträgt 27,14 €. Nach Anrechnung aller gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge ergeben sich damit tatsächliche Kosten für die GKV (AVP nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) in Höhe von 25,37 €.

Tizanidin

Der AVP bzw. Festbetrag für SIRDALUD® beträgt für eine N3-Packung mit 100 Tabletten à 4 mg 21,44 €. Nach Anrechnung aller gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge ergeben sich damit tatsächliche Kosten für die GKV (AVP nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) in Höhe von 19,67 €.

Der AVP bzw. Festbetrag für eine N3-Packung mit 100 Tabletten à 6 mg beträgt 27,14 €. Nach Anrechnung aller gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge ergeben sich damit tatsächliche Kosten für die GKV (Festbetrag bzw. AVP nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) in Höhe von 25,37 €.

Dantrolen

Der AVP für DANTAMACRIN® beträgt für eine N3-Packung mit 100 Tabletten à 25 mg AVP 74,38 €. Nach Anrechnung aller gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge ergeben sich damit tatsächliche Kosten für die GKV (AVP nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) in Höhe von 55,08 €.

Der AVP für eine N3-Packung mit 100 Tabletten à 50 mg beträgt 93,42 €. Nach Anrechnung aller gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge ergeben sich damit tatsächliche Kosten für die GKV (AVP nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) in Höhe von 73,83 €.

Die nachfolgende Tabelle 3-15 gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr:

Tabelle 3-15: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) (Sativex®) Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	Sativex® 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD, Spray, 3 Sprays à 10 ml ^a , N1, PZN: 02258004, AVP: 310,64 €	308,87 €	Patientenindividuell unterschiedlich ^b 365 – 4.380 Sprühstöße	Patientenindividuell unterschiedlich ^b 894,74 € – 5.010,56 € ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Baclofen (oral) (BACLOFEN ratiopharm®) Tablette	BACLOFEN ratiopharm® 10 mg, Tabletten, 100 Tabletten, N3, PZN: 03753409 AVP: 17,16 € Festbetrag: 17,16 € AVP = Festbetrag	15,39 €	1.095 Tabletten	168,52 € – 277,80 €
	BACLOFEN ratiopharm® 25 mg, Tabletten, 100 Tabletten, N3, PZN: 03753438, AVP: 26,23 € Festbetrag: 27,14 € AVP < Festbetrag	25,37 €		
Tizanidin (SIRDALUD®) Tablette	SIRDALUD® 4 mg, Tabletten, 100 Tabletten, N3, PZN: 03023504	19,67 €	1.095 – 1.460 Tabletten	215,39 € – 370,40 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
	AVP: 21,44 € Festbetrag: 21,44 € AVP = Festbetrag			
	SIRDALUD® 6 mg, Tabletten, 100 Tabletten, N3, PZN: 03023556 AVP: 27,14 € Festbetrag: 27,14 € AVP = Festbetrag	25,37 €		
Dantrolen (DANTAMACRIN®) Hartkapsel	DANTAMACRIN® 25 mg, Kapseln, 100 Kapseln, N3, PZN: 02486171 AVP: 74,38 €	55,08 €	730 – 1.460 Kapseln	402,08 € – 1.077,92 €
	DANTAMACRIN® 50 mg, Kapseln, 100 Kapseln, N3, PZN: 02486188 AVP: 93,42 €	73,83 €		

^a Ein Umkarton enthält 3 Glassprühflaschen à 10 ml. Eine Glassprühflasche à 10 ml ermöglicht laut Fachinformation bis zu 90 Sprühstöße und ist 42 Tage nach Anbruch haltbar. Bei Annahme von einem Sprühstoß täglich muss die Dauer der Haltbarkeit der Glassprühflasche beachtet werden. Bei einem Sprühstoß täglich entspricht dies 126 Sprühstößen pro Packung (3 Flaschen * 42 Sprühstöße). Bei Annahme von 12 Sprühstößen täglich entspricht dies 270 Sprühstößen pro Packung (3 Flaschen * 90 Sprühstöße).

^b In der Fachinformation ist keine Empfehlung für eine minimale Erhaltungsdosis angegeben. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell unterschiedlich. Maximal ist eine Dosis von 12 Sprühstößen pro Tag angegeben, so dass eine Spanne von 1 – 12 Sprühstößen resultiert.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Die folgende Tabelle 3-16 soll die zusätzlichen GKV-Leistungen für alle Patienten angeben, die für eine Therapie mit Sativex® oder mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet A grundsätzlich in Frage kommen. Die maßgeblichen Angaben in der Fachinformation wurden für eine kontinuierliche Behandlung mit Sativex® geprüft, die nur für Patienten angezeigt ist, die im Rahmen eines Anfangstherapieversuchs eine erhebliche Verbesserung der Spastik-Symptomatik erreicht haben [4]. Dies entspricht den Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Für Patienten ohne Zusatznutzen fallen lediglich die Kosten für den Anfangstherapieversuch an, welche in der zusammenfassenden Darstellung in Abschnitt 3.3.5 berücksichtigt sind.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) (Sativex®) Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Baclofen (oral) (BACLOFEN ratiopharm®) Tablette	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Tizanidin (SIRDALUD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dantrolen (DANTAMACRIN®) Hartkapsel		Regelmäßige Kontrolle der Leberenzymwerte	Vor Beginn sowie während der Therapie in regelmäßigen Abständen (quartalsweise)	5
		Kontrolle von SGOT und SGPT	Insbesondere SGOT und SGPT sind häufig zu kontrollieren	13
		Laborpauschale	Einmal pro Quartal	4

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA (§ 4 Abs. 8 AM-NutzenV [13]) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen *regelmäßige* Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Die in Tabelle 3-16 aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen werden im Folgenden getrennt für das zu bewertende Arzneimittel Sativex® und die zweckmäßige Vergleichstherapie Baclofen (oral), Tizanidin und Dantrolen im Detail erläutert.

Die Informationen zu den anfallenden zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel entnommen [4-8].

Zu bewertendes Arzneimittel

Für das zu bewertende Arzneimittel stellen die in der Fachinformation genannten Maßnahmen und Leistungen keine regelhaften Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapieoptionen dar und sind somit nicht als zusätzlichen Kosten für die GKV zu berücksichtigen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Baclofen (oral)

Für Baclofen (oral) stellen die in der Fachinformation genannten Maßnahmen und Leistungen keine regelhaften Unterschiede zum zu bewertenden Arzneimittel dar und sind somit nicht als zusätzlichen Kosten für die GKV zu berücksichtigen.

Tizanidin

Für Tizanidin stellen die in der Fachinformation genannten Maßnahmen und Leistungen keine regelhaften Unterschiede zum zu bewertenden Arzneimittel dar und sind somit nicht als zusätzlichen Kosten für die GKV zu berücksichtigen.

Dantrolen

Regelmäßige Kontrolle der Leberenzymwerte

Laut Fachinformation führt Dantrolen bei etwa 9 von 100.000 behandelten Patienten zu einer milden bis schweren Leberschädigung, die Mortalität einer entsprechenden Komplikation beträgt 10 – 20 %. Das Risiko für eine Leberschädigung scheint in folgenden Fällen besonders erhöht zu sein: Tagesdosen über 300 mg, längerer Therapiedauer, Frauen, Patienten über 30 Jahren, Leberschäden in der Vorgeschichte und gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel, die die Leber schädigen können. Die Leberschäden können einen letalen Verlauf nehmen, insbesondere bei älteren Patienten. Bei Patienten, die unter Multipler Sklerose leiden, scheint das Risiko einer schwerwiegenden Leberschädigung zusätzlich erhöht zu sein. Vor Beginn und während der Therapie mit Dantrolen müssen daher in regelmäßigen

Abständen Leberenzymwerte kontrolliert werden. Es wird angenommen, dass die Kontrollen der Leberwerte 5-mal im Jahr stattfinden (1-mal vor der Behandlung und danach einmal pro Quartal). Zudem wird angenommen, dass folgende Leberwerte im Rahmen der Überprüfung der Leberfunktion kontrolliert werden: Gamma-GT (Gamma-Glutamyl-Transferase) und Alkalische Phosphatase sowie GLDH (Glutamatdehydrogenase).

Kontrolle von SGOT und SGPT

Aufgrund des erhöhten Risikos einer schwerwiegenden Leberschädigung bei Patienten, die unter Multipler Sklerose leiden, sollen laut Fachinformation insbesondere SGOT⁹ und SGPT¹⁰ häufig und vor der Behandlung kontrolliert werden. Hier wird daher angenommen, dass diese Laborparameter 13-mal im Jahr kontrolliert werden: 1-mal vor Beginn der Behandlung und danach einmal monatlich.

Laborpauschale

Zusätzlich wird für die Kontrolle der oben genannten Leberwerte eine Laborpauschale (einmal im Quartal) angesetzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Leberenzymwert – GOT (GOP 32069)	0,25 €
Leberenzymwert – GPT (GOP 32070)	0,25 €
Leberenzymwert – Gamma-GT (GOP 32071)	0,25 €
Leberenzymwert – Alkalische Phosphatase (GOP 32068)	0,25 €
Leberenzymwert – GLDH (GOP 32076)	0,40 €
Laborpauschale (GOP 12220)	1,49 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Kontrolle der Leberenzymwerte werden für die Berechnung der aktuelle Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 2. Quartal 2018) herangezogen [14]. Gemäß EBM und der in Tabelle 3-16 aufgeführten Leistungen werden Gebührenordnungspositionen (GOP) herangezogen: GOP 32069 mit 0,25 € für das Enzym GOT, GOP 32070 mit 0,25 € für das Enzym GPT, GOP 32071 mit 0,25 € für das Enzym Gamma-GT, GOP 32068 mit 0,25 € für

⁹ Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) = Aspartat-Aminotransferase (AST)

¹⁰ Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) = Alanin-Aminotransferase (ALT)

die Alkalische Phosphatase und GOP 32076 mit 0,40 € für GLDH. Zudem wird für diese Laborleistungen die Laborpauschale GOP 12220 mit 14 Punkten und 1,49 € herangezogen.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-9 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) (Sativex®) Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Baclofen (oral) (BACLOFEN ratiopharm®) Tablette	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Tizanidin (SIRDALUD®) Tablette		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dantrolen (DANTAMACRIN®) Hartkapsel		Regelmäßige Kontrolle der Leberenzymwerte	6,50 €	213.155 € – 367.348 €
		Kontrolle von SGOT und SGPT	4,50 €	147.569 € – 254.318 €
		Laborpauschale	5,96 €	195.446 € – 336.829 €
		Summe	16,96 €	556.169 € – 958.494 €

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr und die gegebenenfalls durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehenden Zusatzkosten.

Tabelle 3-19: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) (Sativex®) Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben.	Patientenindividuell unterschiedlich ^a 894,74 € – 5.010,56 € ^b	-	Patientenindividuell unterschiedlich ^a 894,74 € – 5.010,56 € ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Baclofen (oral) (BACLOFEN ratiopharm®) Tablette	Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben.	168,52 € – 277,80 €	-	168,52 € – 277,80 €
Tizanidin (SIRDALUD®) Tablette		215,39 € – 370,40 €	-	215,39 € – 370,40 €
Dantrolen (DANTAMACRIN®) Hartkapsel		402,08 € – 1.077,92 €	16,96 €	419,04 € – 1.094,88 €
^a In der Fachinformation ist keine Empfehlung für eine minimale Erhaltungsdosis angegeben. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell unterschiedlich. Maximal ist eine Dosis von 12 Sprühstößen pro Tag angegeben, so dass eine Spanne von 1 – 12 Sprühstößen resultiert.				
^b Ein Umkarton enthält 3 Glassprühflaschen à 10 ml. Eine Glassprühflasche à 10 ml ermöglicht laut Fachinformation bis zu 90 Sprühstöße und ist 42 Tage nach Anbruch haltbar. Bei Annahme von einem Sprühstoß täglich muss die Dauer der Haltbarkeit der Glassprühflasche beachtet werden. Bei einem Sprühstoß täglich entspricht dies 126 Sprühstößen pro Packung (3 Flaschen * 42 Sprühstöße). Bei Annahme von 12 Sprühstößen täglich entspricht dies 270 Sprühstößen pro Packung (3 Flaschen * 90 Sprühstöße).				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) (Sativex [®]) Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ^b	Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben.	Patientenindividuell unterschiedlich ^c 894,74 € – 5.010,56 € ^d	Patientenindividuell unterschiedlich ^c 29.341.209 € – 283.171.798 € ^c
Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) (Sativex [®]) Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen. → Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	Patientenindividuell unterschiedlich ^c 894,74 € – 5.010,56 € ^d	Patientenindividuell unterschiedlich ^c 13.937.365 € – 199.635.742 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Baclofen (oral) (BACLOFEN ratiopharm [®]) Tablette	Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben.	168,52 € – 277,80 €	5.526.276 € – 15.699.867 €
Tizanidin (SIRDALUD [®]) Tablette		215,39 € – 370,40 €	7.063.284 € – 20.933.156 €
Dantrolen (DANTAMACRIN [®]) Hartkapsel		419,04 € – 1.094,88 €	13.741.579 € – 61.877.143 €
Spanne der zweckmäßigen Vergleichstherapie		168,52 € – 1.094,88 €	5.526.276 € – 61.877.143 €

^a Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

^b Im Fall der Therapie mit Sativex[®] ist eine zulassungskonforme dauerhafte Behandlung der gesamten Zielpopulation wie in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8 angegeben nicht möglich, da die Fachinformation vorsieht, dass die einmal initiierte Behandlung nur dann fortgeführt wird, wenn ein Ansprechen auf die Therapie und damit auch ein Zusatznutzen besteht (s. auch erläuternder Text). Da es sich um fiktive Kosten handelt, die in der Realität nicht anfallen, sind sie grau hinterlegt.

^c In der Fachinformation ist keine Empfehlung für eine minimale Erhaltungsdosis angegeben. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell unterschiedlich. Maximal ist eine Dosis von 12 Sprühstößen pro Tag angegeben, so dass eine Spanne von 1 – 12 Sprühstößen resultiert.

^d Ein Umkarton enthält 3 Glassprühflaschen à 10 ml. Eine Glassprühflasche à 10 ml ermöglicht laut Fachinformation bis zu 90 Sprühstöße und ist 42 Tage nach Anbruch haltbar. Bei Annahme von einem Sprühstoß täglich muss die Dauer der Haltbarkeit der Glassprühflasche beachtet werden. Bei einem Sprühstoß täglich entspricht dies 126 Sprühstößen pro Packung (3 Flaschen * 42 Sprühstöße). Bei Annahme von 12 Sprühstößen täglich entspricht dies 270 Sprühstößen pro Packung (3 Flaschen * 90 Sprühstöße).

Aufgrund der patientenindividuellen Variabilität der zweckmäßigen Vergleichstherapie als optimierte Standardtherapie besteht in der klinischen Anwendung eine Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten (mitunter) mehrerer Wirkstoffe sowie unterschiedlicher Dosierungen. Die Dosierungen der einzelnen Wirkstoffe können sich sowohl aufgrund des patientenindividuell unterschiedlichen Ansprechens als auch in Abhängigkeit des verwendeten Kombinationspartners (z. B. Sativex®) unterscheiden, wobei davon auszugehen ist, dass durch die Zusatztherapie mit Sativex® langfristig Kosten begleitender Therapiemaßnahmen eingespart werden. Eine Quantifizierung eines solchen Effektes ist im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nicht vorgesehen. Es sind darüber hinaus keine belastbaren Daten bezüglich der Häufigkeit der Anwendung verschiedener Therapieregime und der individuellen Dosierungen bei der Zielpopulation von Sativex® bekannt. Eine entsprechend gewichtete Kostenberechnung der optimierten Standardtherapie wurde deshalb

nicht vorgenommen. Die Darstellung orientiert sich in dieser Hinsicht am Vorgehen des G-BA im Beschluss vom 21. Juni 2012 [2]. Die Jahrestherapiekosten der optimierten Standardtherapie werden als ungewichtete Spanne der kostengünstigsten bis kostenintensivsten Therapie dargestellt: 168,52 € bis 1.094,88 € pro Patient. Die minimale Spanne entspricht der Minimaldosis von Baclofen (oral) und die maximale Dosis entspricht den Jahrestherapiekosten für Dantrolen zur maximalen Dosis von 4 Kapseln à 50 mg pro Tag.

Patienten ohne therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Trotz der Darstellung der Kosten für die gesamte Zielpopulation in Tabelle 3-20, d. h. für alle Patienten, die initial für eine Therapie mit Sativex[®] in Frage kommen, ist eine Dauertherapie mit Sativex[®] nicht für alle diese Patienten zulassungskonform möglich. Patienten, die keine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs mit Sativex[®] aufzeigen, sollen gemäß Fachinformation nicht weiter mit Sativex[®] behandelt werden. Für diese Patienten fallen lediglich Kosten für den Anfangstherapieversuch und zwar in Höhe von 308,87 € (eine Packung) an. Diese Kosten fallen nur im ersten Therapiejahr und nur einmalig für jeden Patienten an.

Baclofen (intrathekal)

Bei Patienten mit schwerer Spastik, die nicht angemessen auf eine andere antispastische orale Arzneimitteltherapie angesprochen haben, kann die Therapie mit Baclofen (intrathekal) zur Symptomverbesserung in Betracht gezogen werden [15]. Die intrathekale Baclofentherapie (ITB) ist genau dann eine zugelassene Therapiealternative, wenn die schwere chronische Spastik mit einer oralen Standardtherapie nicht erfolgreich behandelt werden kann. Das Anwendungsgebiet der ITB deckt sich somit im Bereich „schwere, chronische Spastik“ mit dem Anwendungsgebiet von Sativex[®] und stellt für diese Patienten eine zu berücksichtigende Therapiealternative dar. Aufgrund der Invasivität der ITB-Behandlung und den dadurch entstehenden Kosten wird durch die Einführung von Sativex[®] bei den Patienten eine Kosteneinsparung erzielt, bei denen ITB neben Sativex[®] die am besten geeignete Therapieoption darstellt.

Im Folgenden werden die Jahrestherapiekosten für die Therapie mit intrathekalem Baclofen dargestellt. Das Vorgehen orientiert sich dabei an der Darstellung der Jahrestherapiekosten von Sativex[®] und der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5.

Behandlungsdauer

Die Langzeitanwendung von Baclofen (intrathekal) wird durch ein implantiertes Abgabesystem sichergestellt, das für die kontinuierliche tägliche Abgabe von intrathekalem Baclofen in den Intrathekalraum geeignet ist [16].

Verbrauch

Baclofen (intrathekal) wird als Infusion verabreicht. Die infundierte Dosis bzw. Erhaltungsdosis für die Langzeitbehandlung von Patienten mit spinaler Spastik beträgt laut Fachinformation 300 – 800 µg täglich. Es muss beachtet werden, dass eine

Medikamentenpumpe ein Reservoirvolumen enthält, bei welchem die Haltbarkeit des Wirkstoffes limitiert ist. Für die Berechnung des Verbrauches wird angenommen, dass das Reservoirvolumen eine Kapazität von 40 ml aufweist.¹¹ Laut Fachinformation ist die Infusionslösung 2 Monate haltbar $(365/12) * 2 = 60,8$ Tage). In einer Ampulle mit Infusionslösung sind 10 mg des Wirkstoffs Baclofen enthalten. Durch Division der 10 mg der Ampulle und der täglichen mg-Anzahl ergibt sich, dass bei kontinuierlichem Verbrauch eine Ampulle in der Minimaldosis für 33,33 Tage $(10 \text{ mg} / 0,3 \text{ mg})$ und in der Maximaldosis für 12,5 Tage $(10 \text{ mg} / 0,8 \text{ mg})$ ausreicht. Dementsprechend werden pro Haltbarkeitszeitraum von 60,8 Tagen für die Minimaldosis 2 Ampullen à 10 mg/20 ml $(60,8 \text{ Tage} / 33,33 \text{ Tage} = 1,82 \sim 2)$ und für die Maximaldosis 5 Ampullen à 10 mg/5 ml $(60,8 \text{ Tage} / 12,5 \text{ Tage} = 4,86 \sim 5)$ verbraucht.¹² Wird ein Behandlungsjahr mit 365 Tagen mit dem Haltbarkeitszeitraum von 60,8 Tagen dividiert, ergibt sich, dass das Reservoir der Medikamentenpumpe 6-mal im Jahr nachgefüllt werden muss $(365 / 60,8 = 6,008 \approx 6)$. Folglich werden jährlich 12 Ampullen à 10 mg/ 20 ml $(2 \text{ Ampullen} * 6 = 12)$ für die Minimaldosis und 30 Ampullen à 10 mg/5 ml $(5 \text{ Ampullen} * 6 = 30)$ für die Maximaldosis pro Patient verbraucht.

Kosten

Baclofen (intrathekal) wird im Rahmen der stationären Versorgung verabreicht. Die Kosten für diese stationäre Versorgung sind nachfolgend unter dem Gliederungspunkt „Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen“ dargestellt. In diesen stationären Kosten sind die Kosten für das Arzneimittel Baclofen (intrathekal) bereits abgegolten. Daher wird an dieser Stelle auf eine separate Ausweisung der Arzneimittellkosten verzichtet.

Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Implantation einer Medikamentenpumpe für die kontinuierliche Abgabe von intrathekalem Baclofen:

Baclofen (intrathekal) ist zur Infusion bestimmt. Nach Fachinformation liegen Erfahrungen mit der Anwendung von SynchroMed Infusionssystemen vor, welche subkutan, in der Regel in die Bauchdecke implantiert werden. Das Gerät ist mit einem intrathekalen Katheter verbunden, der ebenfalls subkutan in den Subarachnoidalraum verläuft¹³. Es wird angenommen, dass die chirurgische Implantation der Pumpe stationär vor der Behandlung erfolgt, da es sich bei Patienten mit schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS) um Patienten mit einer schwerwiegenden chronischen Erkrankung handelt und diese Patienten daher besonders engmaschig überwacht werden müssen bis ihr Zustand stabil ist.

¹¹ Auf dem Markt sind zwei Pumpen-Modelle (Modell 8637-20 und Modell 8637-40) von dem Hersteller Medtronic GmbH vorhanden. Das Modell 8637-20 verfügt über ein Reservoirvolumen von 20 ml und das Modell 8637-40 enthält ein Reservoirvolumen von 40 ml. Siehe dazu URL: <http://www.medtronic.de/fachkreise/produkte-therapien/neurologie-schmerztherapie/medikamentenpumpen-bei-chronischen-schmerzen/synchromed-II/index.htm>.

¹² Die Anzahl der Ampullen pro Haltbarkeitszyklus wird aufgerundet, da laut Fachinformation nicht benötigte Restmengen vernichtet werden müssen.

¹³ mehr zum System unter der URL: <http://www.medtronic.de/fachkreise/produkte-therapien/neurologie-schmerztherapie/medikamentenpumpen-bei-chronischen-schmerzen/synchromed-II/index.htm>

Regelmäßige Kontrollen hinsichtlich der Verträglichkeit von Baclofen (intrathekal) und der Funktionsfähigkeit des Infusionssystems:

Gemäß Fachinformation sind während der gesamten Behandlung regelmäßige Kontrollen hinsichtlich der Verträglichkeit von Baclofen (intrathekal) und der Funktionsfähigkeit des Infusionssystems in mindestens monatlichen Abständen notwendig. Folglich wird angenommen, dass diese Kontrollen monatlich unter ambulanten Bedingungen stattfinden. Es wird davon ausgegangen, dass die erste monatliche Kontrolle auf Funktionsfähigkeit des Systems und die Verträglichkeit des Wirkstoffes im Rahmen der Implantation stattfindet.

Dosisanpassung:

Da im Verlauf der Behandlung die therapeutische Wirkung abnimmt oder sich der Schweregrad der Spastik verändern kann, ist nach Fachinformation bei der Langzeitbehandlung in der Regel eine Dosisanpassung unter stationären Bedingungen erforderlich. Nach dem ersten Behandlungstag kann die Dosierung langsam von Tag zu Tag bis zum Erreichen der erwünschten Wirkung gesteigert werden. Bei Verwendung einer programmierbaren Pumpe ist es ratsam die Dosierung nur einmal innerhalb von 24 Stunden anzupassen. Es wird angenommen, dass die Dosisanpassung einmal im Jahr stattfindet und der Patient bei einer langsamen Dosissteigerung über mehrere Tage unter stationären Bedingungen beobachtet wird.

Nachfüllung des Pumpenreservoirs:

Die Dosis des Wirkstoffes Baclofen wird bei der Langzeitbehandlung durch eine implantierte Pumpe kontinuierlich abgegeben. Gemäß Fachinformation liegen Erfahrungen mit der Anwendung von SynchroMed Infusionssystemen vor, welche subkutan, in der Regel in die Bauchdecke implantiert werden. Auf dem Markt sind zwei Pumpen-Modelle (Modell 8637-20 und Modell 8637-40) mit diesem Infusionssystem von dem Hersteller Medtronic GmbH vorhanden. Beide Modelle verfügen über ein Reservoirvolumen für die Infusionslösung mit dem Wirkstoff Baclofen. Das Modell 8637-20 verfügt über ein Reservoirvolumen von 20 ml und das Modell 8637-40 enthält ein Reservoirvolumen von 40 ml. Für die Berechnung der Häufigkeit des Nachfüllens des Reservoirvolumens muss beachtet werden, dass die Haltbarkeit des Wirkstoffes im Reservoirvolumen limitiert ist. Laut Fachinformation zu Baclofen (intrathekal) beträgt die Haltbarkeit 2 Monate ($(365/12) * 2 = 60,8$ Tage). Wird ein Behandlungsjahr mit 365 Tagen mit dem Haltbarkeitszeitraum von 60,8 Tagen dividiert, ergibt sich, dass das Reservoir der Medikamentenpumpe 6-mal im Jahr nachgefüllt werden muss ($365/60,8 = 6$). Das Nachfüllen des Pumpenreservoirs muss durch besonders ausgebildete Ärzte entsprechend der Anleitung des Pumpenherstellers durchgeführt werden. Das Nachfüllen muss unter streng aseptischen Bedingungen durchgeführt werden, um eine Kontamination mit Mikroorganismen und Infektionen zu vermeiden [17]. Auf jedes Nachfüllen und jede Manipulation des Pumpenreservoirs sollte eine der klinischen Situation entsprechende Beobachtungsphase folgen. Nach dem Nachfüllen der Pumpe muss der Patient für 24 Stunden überwacht werden [17]. Während dieser Zeit muss ein Arzt rasch erreichbar sein [17]. Folglich wird angenommen, dass das Nachfüllen des Pumpenreservoirs 6-mal im Jahr unter stationären Bedingungen stattfindet.

Zusammengefasst fallen für Baclofen (intrathekal) die Implantation der Medikamentenpumpe, die regelmäßigen Kontrollen des Infusionssystems und der Verträglichkeit, die Dosisanpassung und das Nachfüllen des Pumpenreservoirs als zusätzliche Leistungen für die GKV an.

Die nachfolgende Tabelle 3-21 gibt die Kosten pro Einheit für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wieder.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Baclofen (intrathekal) – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Bezeichnung der Kostenposition	Anzahl der Leistung pro Patient pro Jahr	Kosten pro Leistung in Euro	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Implantation einer Medikamentenpumpe für die kontinuierliche Abgabe von intrathekalem Baclofen	Eingr. an periph. Nerven, Hirnnerven und and. Teilen des Nervensyst. oder Eingr. bei zerebr. Lähmung, Muskeldystr. od. Neurop., Alt. < 19 J. od. mit schw. CC, Alt. > 15 J., ohne mäßig kompl. Eingr. od. oh. schw. CC, Alt. > 18 J., mit mäßig kompl. Eingr. (DRG B17D), anteilige Berechnung (1/7 bis 1/6)	0,14 – 0,16	3.963,12 €	566,16 € – 660,52 € ^a
	Vollimplantierbare Medikamentenpumpe mit programmierbarem variablen Tagesprofil (ZE09), anteilige Berechnung (1/7 bis 1/6)	0,14 – 0,16	9.936,79 €	1.419,54 € – 1.656,13 € ^a
Regelmäßige Kontrollen hinsichtlich der Verträglichkeit von Baclofen (intrathekal) und der Funktionsfähigkeit des Infusionssystems	Überprüfung (z. B. anatomische Lage, Wundverhältnisse) eines zur Langzeitanalgesie angelegten Plexus-, Peridural- oder Spinalkatheters und/oder eines programmierbaren Stimulationsgerätes im Rahmen der Langzeitanalgesie (GOP 30740)	11	11,83 €	130,13 €
	Grundpauschale für Ärzte, Institute und Krankenhäuser, die zur Erbringung von Leistungen innerhalb mindestens eines der nicht in der Gebührenordnungsposition 01320 aufgeführten Fachgebiete ermächtigt sind, mit Ausnahme der Ärzte, die nach § 13 Abs. 4 Bundesmantelvertrag-Ärzte (BMV-Ä) nur auf Überweisung in Anspruch genommen werden können (GOP 01321)	11	16,94 €	186,34 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Bezeichnung der Kostenposition	Anzahl der Leistung pro Patient pro Jahr	Kosten pro Leistung in Euro	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Dosisanpassung	Multiple Sklerose und zerebellare Ataxie, ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere CC, Alter > 15 Jahre, ohne komplexe Diagnose (DRG B68D)	1	2.645,55 €	2.645,55 €
Nachfüllung des Pumpenreservoirs	Multiple Sklerose und zerebellare Ataxie, ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere CC, Alter > 15 Jahre, ohne komplexe Diagnose (DRG B68D)	6	2.645,55 €	15.873,30 €
Summe				20.821,02 €– 21.151,97 €
^a Die Berechnung erfolgte mit dem ungerundeten Wert der Anzahl der Leistung pro Patient pro Jahr				

Die Implantation der Pumpe zur kontinuierlichen Abgabe von intrathekalem Baclofen in den Intrathekalraum erfolgt stationär. Mittels des Webgroupers der Universität Münster wurde so der einmalige Ansatz der DRG B17D "Eingr. an periph. Nerven, Hirnnerven und and. Teilen des Nervensyst. oder Eingr. bei zerebr. Lähmung, Muskeldystr. od. Neurop., Alt. < 19 J. od. mit schw. CC, Alt. > 15 J., ohne mäßig kompl. Eingr. od. oh. schw. CC, Alt. > 18 J., mit mäßig kompl. Eingr." ermittelt.¹⁴ Diese DRG ist mit 3.963,12 € (Bewertungsrelation 1,143 * Basisfallwert 3.467,30 € = 3.963,12 €) bewertet. Zudem wird das Zusatzentgelt ZE09 "Vollimplantierbare Medikamentenpumpe mit programmierbarem variablen Tagesprofil" für das medizinische Device einer programmierbaren Medikationspumpe mit 9.936,79 € angesetzt [18]. Gemäß Herstellerinformationen¹⁵ beträgt die Batteriebensdauer der Pumpe 6 bis 7 Jahre. Für die nachfolgende Berechnung wird daher eine Batteriebensdauer der Pumpe von 6 bis 7 Jahren angenommen. Daher wird die Vergütung für die DRG B17D und das Zusatzentgelt ZE09 für das erste Therapiejahr anteilig berechnet (DRG: 3.963,12 €/ 6 bis 7 Jahre = 566,16 € bis 660,52 €; Zusatzentgelt: 9.936,79 €/ 6 bis 7 Jahre = 1.419,54 € bis 1.656,13 €).

Für die regelmäßigen Kontrollen hinsichtlich der Verträglichkeit von Baclofen (intrathekal) und der Funktionsfähigkeit des Infusionssystems stellen die im EBM-Katalog (Stand: 2. Quartal 2018) hinterlegten Kosten pro Untersuchung für die GKV dar [14]. Es werden die Gebührenordnungsposition (GOP) 30740 und die GOP 01320 für die regelmäßigen Kontrollen des Infusionssystems angesetzt. Die GOP 30740 „Überprüfung (z. B. anatomische Lage, Wundverhältnisse) eines zur Langzeitanalgesie angelegten Plexus-, Peridural- oder Spinalkatheters und/oder eines programmierbaren Stimulationsgerätes im Rahmen der

¹⁴ Unter der Annahme der Hauptdiagnose ICD G35.9 und des Operationsprozedur-Schlüssels 5-038.41.

¹⁵ siehe URL: <http://www.medtronic.de/fachkreise/produkte-therapien/neurologie-schmerztherapie/medikamentenpumpen-bei-chronischen-schmerzen/synchromed-II/index.htm>

Langzeitanalgesie“ wird mit 11,83 € bewertet. Die GOP 01321 „Grundpauschale für Ärzte, Institute und Krankenhäuser, die zur Erbringung von Leistungen innerhalb mindestens eines der nicht in der Gebührenordnungsposition 01320 aufgeführten Fachgebiete ermächtigt sind, mit Ausnahme der Ärzte, die nach § 13 Abs. 4 Bundesmantelvertrag-Ärzte (BMV-Ä) nur auf Überweisung in Anspruch genommen werden können“ wird mit 16,94 € pro Leistung angesetzt.

Zur Bewertung der Dosisanpassung und der Nachfüllung des Pumpenreservoirs unter stationären Bedingungen wurde die DRG B68D „Multiple Sklerose und zerebellare Ataxie, ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere CC, Alter > 15 Jahre, ohne komplexe Diagnose“ mittels des Webgroupers der Universität Münster herangezogen.¹⁶ Diese DRG ist mit 2.645,55 € (Bewertungsrelation 0,763 * Basisfallwert 3.467,30 € = 2.645,55 €) bewertet [18].

Jahrestherapiekosten

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für Baclofen (intrathekal)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus und Behandlungstage pro Patient pro Jahr	JTK pro Patient in Euro	JTK GKV insgesamt in Euro
Baclofen (intrathekal) (BACLOFEN SUN®) Infusionslösung	Täglich und kontinuierlich (über Medikamentenpumpe); 365 Tage im Jahr	20.821,02 €– 21.151,97 €	693.636.552 € – 1.195.403.585 €

Die Tabelle 3-22 stellt die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten Behandlungsdauer, Verbrauch, Kosten und Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen entwickelten Daten dar. Baclofen (intrathekal) ist für Patienten mit schwerer chronischer Spastik zugelassen. Da der Anteil an Patienten mit schwerer Spastik unbekannt ist, beziehen sich diese Kosten auf die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (s. Tabelle 3-8).

¹⁶ Unter der Annahme der Hauptdiagnose ICD G35.9 und des Operationsprozedur-Schlüssels 8-011.2.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sativex[®] wird als Zusatztherapie angewendet, wenn bereits eine antispastische Therapie versagt hat. Ein Bedarf für eine wirksame Therapiealternative besteht damit für alle Patienten in der Zielpopulation. Für einen Teil der Zielpopulation könnte die intrathekale Gabe von Baclofen eine entsprechende Stellung in der Therapie einnehmen (s. Abschnitt 3.2.2), diese ist jedoch auf Patienten mit schwerer chronischer Spastizität beschränkt und erfordert einen invasiven Eingriff. Nach Einschätzung des G-BA ist intrathekales Baclofen auch trotz des mit Sativex[®] vergleichbaren Anwendungsgebietes nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet, da es eine Sativex[®] folgende Therapieeskalationsstufe darstellt [1]. Kein anderes in Deutschland zugelassenes Arzneimittel besitzt eine mit Sativex[®] vergleichbare Position in der Therapie.

Eine Differenzierung in den ambulanten und den stationären Versorgungsbereich entfällt, da für Sativex[®] insgesamt von einer ambulanten Versorgung ausgegangen wird.

Stellenwert in der Versorgung

Sativex[®] ist bereits seit Juli 2011 im Markt verfügbar und wurde 2012 (bzw. 2014) in die deutschen Leitlinienempfehlungen aufgenommen [19, 20]. Sativex[®] wird als Add-on-Therapie zu anderen antispastisch wirkenden Arzneimitteln (vorrangig mit den Wirkstoffen Baclofen und Tizanidin) eingesetzt. Baclofen und Tizanidin sind schon seit Jahrzehnten zugelassen und auf dem deutschen Markt, moderne hochwertige Studien mit einem eindeutigen Wirksamkeitsnachweis fehlen jedoch [21]. Dahingegen ist der Zusatznutzen von Sativex[®] in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien nachgewiesen (s. Modul 4). 2012 wurde auf Basis einer der Zulassungsstudien (GWSP0604) bereits nach Methoden der evidenzbasierten Medizin ein Zusatznutzen durch den G-BA festgestellt [2, 22]. Mittlerweile hat sich das zu bewertende Arzneimittel auch in der klinischen Praxis bewährt. Im therapeutischen Alltag sprechen ca. 80 % auf die Therapie an [23].

Die Verordnungsdaten aus den Arzneiverordnungsreports von 2015 – 2017 zeigen eine noch lineare Entwicklung der Verordnungen: In den Zeitabschnitten von 2014 bis 2015 und 2015 bis 2016 ist jeweils ein Verordnungszuwachs von 0,15 Mio DDD zu beobachten (Tabelle 3-23).

Tabelle 3-23: Versorgungsdaten von Sativex® für 2014 – 2016 (Daten aus dem AVR)

Jahr	2014 [24]	2015 [25]	2016 [26]
DDD in Mio	0,63	0,78	0,93
Theoretische Anzahl Personen (Annahme: 365 DDD pro Person, Unterschätzung)	1.726	2.137	2.548
DDD = Defined Daily Dosis			

Kontraindikationen

Sativex® ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit auf Cannabisextrakte oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels [4]. Die Häufigkeit einer Unverträglichkeit auf Inhaltsstoffe des Arzneimittels ist nicht bekannt, daher können hierzu keine Angaben gemacht werden.

Weiterhin ist Sativex® kontraindiziert bei Patienten mit einer bekannten oder vermuteten Anamnese oder Familienanamnese von Schizophrenie oder einer anderen psychotischen Krankheit; Anamnese von schwerer Persönlichkeitsstörung oder einer anderen erheblichen psychiatrischen Störung mit Ausnahme von einer Depression, die mit ihrem zugrundeliegenden Zustand in Verbindung steht [4]. Die Lebenszeitprävalenz von Schizophrenie liegt abhängig von der Enge oder Weite der Definition der Krankheitsdiagnose, aber auch von der Lebenserwartung der Bevölkerung weltweit zwischen 0,7 bis 1,4 % [27], die Jahresprävalenz wird mit 0,8 bis 0,9 % angegeben [27]. Die Erkrankung tritt bevorzugt zwischen dem 15. und dem 35. Lebensjahr auf. Männer erkranken etwa 3 – 4 Jahre früher als Frauen, aber das Lebenszeitrisiko zwischen den Geschlechtern ist insgesamt gleich [28]. Eine Häufigkeit von 0,8 – 0,9 % würde bedeuten, dass Sativex® bei 125 – 359 Patienten der zu versorgenden Zielpopulation (Patienten mit Zusatznutzen) kontraindiziert ist.

Tabelle 3-24: Berücksichtigung Kontraindikation Schizophrenie

GKV-Patienten mit Zusatznutzen in der Zielpopulation	Patienten mit Kontraindikation (0,8 – 0,9 %)	Verbleibende Patienten in der Versorgung
15.577 – 39.843	125 - 359	15.218 – 39.718

Des Weiteren ist die Anwendung von Sativex® bei stillenden Frauen kontraindiziert. Der Einfluss dieser Patientinnen auf die Versorgungsanteile wird an dieser Stelle nicht weiter berücksichtigt. Die Erkrankung MS ist zwar bei Frauen häufiger als bei Männern und wird vorwiegend bei jungen Erwachsenen zwischen 20 – 40 Jahren diagnostiziert (s. Abschnitt 3.2.1), mittelschwere bis schwere Spastik und nachgewiesenes Versagen auf vorherige Therapien definieren jedoch einen Zustand, der in der Regel in einem fortgeschrittenen MS-Krankheitsstadium auftritt, und in dem sich nur sehr wenige Frauen für eine Schwangerschaft entscheiden dürften. Die Zeit des Stillens beschreibt zudem nur einen begrenzten Zeitraum, der annehmen lässt, dass eine entsprechende Patientin innerhalb des gleichen Therapiejahres sehr wohl zur zu versorgenden Zielpopulation gehören kann.

Abbruchraten

Neben Kontraindikationen sind die erwarteten Abbruchraten bei der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu berücksichtigen. Hierbei ist zwischen den Patienten, die nicht auf Sativex® ansprechen (Non-Responder) und tatsächlichen Therapieabbrechern zu differenzieren. Für die vorliegende Betrachtung der Versorgungsanteile werden nur Patienten berücksichtigt, die grundsätzlich auf die Therapie ansprechen (Responder).

Für die Therapieabbrecher werden als erste Näherung die Raten der Therapieabbrecher aus den bewertungsrelevanten Studien SAVANT und GWSP0604 betrachtet. In diesen Studien brachen 0 % bzw. 7,3 % der Sativex®-Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Da es sich um Studien zur Wirksamkeit und akuter Verträglichkeit handelt mit vierwöchiger randomisierter Behandlungsphase, sind die Abbruchraten im Vergleich zum Behandlungsalltag wahrscheinlich eher zu niedrig gegriffen. Daher werden alternativ die Abbruchraten aus der Studie GWMS1137 herangezogen, einer Studie, die die Langzeitsicherheit von Sativex® untersucht. In dieser Studie brachen 14,5 % der Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab [29].

Tabelle 3-25: Berücksichtigung von Abbruchraten

GKV-Patienten mit Zusatznutzen in der Zielpopulation	Therapieabbrüche in GWMS1137 (14,5 %)	Verbleibende Patienten in der Versorgung
15.577 – 39.843	2.259 – 5.777	9.800 – 37.484

Berücksichtigung von Kontraindikationen und Abbruchraten

9.435 – 37.359 Patienten verbleiben in der Zielpopulation, wenn sowohl Kontraindikationen als auch Therapieabbruchraten (Patientenpräferenzen) berücksichtigt werden (Tabelle 3-26).

Tabelle 3-26: Berücksichtigung von Kontraindikationen und Abbruchraten

GKV-Patienten mit Zusatznutzen in der Zielpopulation	Therapieabbrüche in GWMS1137 (14,5 %)	Verbleibende Patienten in der Versorgung	Patienten mit Kontraindikation (0,8 – 0,9 %)	Verbleibende Patienten in der Versorgung
15.577 – 39.843	2.259 – 5.777	9.800 – 37.484	125 - 359	9.435 – 37.359

Fazit

Sativex® ist ein Arzneimittel, das in den Leitlinien empfohlen wird und einen festen Stellenwert in der Versorgung hat. Es liegen randomisierte kontrollierte Studien vor und der G-BA hat dem Arzneimittel einen Zusatznutzen zuerkannt. Sativex® hat sich seit seiner Einführung im Juni 2011 in der praktischen Anwendung in Klinik und Praxis bewährt.

Auch wenn die Angaben in Tabelle 3-23 durch die vorgenommene Umrechnung von Tagesdosen auf Patienten eher unterschätzt ist, liegt die berechnete Anzahl von 2.548 Patienten noch deutlich unter der Untergrenze der Anzahl an Patienten, die für eine

Versorgung mit Sativex[®] grundsätzlich in Frage kommen. Aufgrund der therapeutischen Relevanz von Sativex[®] ist von einer weiteren Steigerung der Verordnungszahlen auszugehen, deren Ausmaß sich schwer abschätzen lässt.

Anmerkung: So wie bereits für die Ableitung der Größe der Zielpopulation beschrieben (s. Abschnitt 3.2.5) wird bei der Abschätzung der Versorgungsanteile lediglich die Versorgung von Patienten der Zielpopulation berücksichtigt. Eine zusätzliche Versorgung außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes (Off-Label) z. B. bei Schmerzpatienten, die durch die Änderung des BtMG erleichtert wird, wird im Rahmen des vorliegenden Dossiers nicht betrachtet.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten sind für die Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen mit 13.937.365 € – 199.635.742 € angegeben (s. Abschnitt 3.3.5). Diese Angabe beruht auf der Annahme, dass alle Patienten mit Zusatznutzen (15.577 – 39.843 Patienten) versorgt werden und dauerhaft auf Therapie bleiben. Im vorangegangenen Abschnitt wurde jedoch gezeigt, dass die tatsächliche Versorgung deutlich unter einer Vollversorgung aller Patienten der Zielpopulation liegt.

Bei einer angenommenen Versorgung von 2.548 Patienten (Annahme 365 DDD pro Person, s. Tabelle 3-23) wären nur 6,4 – 16,4 % der Patienten mit Zusatznutzen versorgt. Dadurch würden sich auch entsprechend die insgesamt für die GKV anfallenden Kosten verringern. Bei einer dauerhaften Versorgung von 2.548 Patienten würden 2.279.798 – 12.766.907 € pro Therapiejahr anfallen. Aufgrund der therapeutischen Relevanz von Sativex[®] ist in den nächsten Jahren von einer weiteren Steigerung der Verordnungen auszugehen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/

Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diene dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden aus den Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt [4-8].

Die Preisinformationen wurden für alle Arzneimittel durch eine Abfrage des ABDA-Artikelstamms (Stand: 01.03.2018; Aktualisierung erfolgte zum 01.04.2018) festgestellt. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe sowie auf die aktuelle Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) (Stand: 2. Quartal 2018) abgestellt.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Für Baclofen (intrathekal) wurde für die Kostenberechnung die Fachinformation herangezogen [16, 17]. Für Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurde die aktuelle Version des EBM-Katalogs (Stand: 2. Quartal 2018) und der aktuelle Fallpauschalenkatalog (2018) abgefragt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-022 - Extrakt aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination: Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol) [VERTRAULICH].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Extrakt aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol). Stand: 06.04.2018 [Zugriff: URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1503/2012-06-21_AM-RL-XII_Extrakte%20aus%20Cannabis_BAnz.pdf].
3. Beard S, Hunn A, Wight J (2003): Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. Health Technology Assessment; 7:iii, ix-x, 1-111.
4. Almirall Hermal GmbH (2010): Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle; Fachinformation. Stand: März 2015 [Zugriff: 17.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. ratiopharm GmbH (1989): Baclofen-ratiopharm® 10 mg / 25 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: August 2017 [Zugriff: 27.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Novartis Pharma GmbH (2003): Lioresal®; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 10.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Novartis Pharma (1985): Sirdalud®; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 17.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Norgine GmbH (1977): Dantamacin 25 mg/50 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: November 2016 [Zugriff: 26.03.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib. [Zugriff: 10.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4600/2017-10-19_AM-RL-XII_Alectinib_D-281_TrG.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2998/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_BAnz.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Propranolol [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2998/2015-07-06_AM-RL-XII_Propranolol_D-271_BAnz.pdf.

- [ba.de/downloads/39-261-2181/2015-02-19_AM-RL-XII_Propranolol_2014-09-01-D-128_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2181/2015-02-19_AM-RL-XII_Propranolol_2014-09-01-D-128_BAnz.pdf).
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Turoctocog alfa. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2026/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_BAnz.pdf.
 13. Bundesregierung (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 13.11.2017]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
 14. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2018): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2018. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2._Quartal_2018.pdf.
 15. Novartis Pharma (1999): Lioresal® Intrathecal 10mg/20ml Infusionslösung/ - 10mg/5ml Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 15.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 16. S. U. N. Pharmaceuticals Germany GmbH (2010 (Stand: Juni 2016)): Baclofen SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung. [Zugriff: 21.11.2017]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2016/09/16/2170824/O86f9d4f70da74440a14bad1e16033b4c.pdf>.
 17. S. U. N. Pharmaceuticals Germany GmbH (2010 (Stand: Juni 2016)): Baclofen SUN 10 mg/20 ml Injektionslösung. [Zugriff: 21.11.2017]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2016/09/16/2170825/O8803cd9fcac14844bc6d98c03a244be7.pdf>.
 18. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) (2018): Fallpauschalen-Katalog 2018. [Zugriff: 16.03.2018]. URL: http://www.g-drg.de/G-DRG-System_2018/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2018.
 19. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2012): Therapie des spastischen Syndroms, Entwicklungsstufe: S1, AWMF-Registernummer : 030/078.
 20. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2014): Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Entwicklungsstufe: S2e, AWMF-Registernummer: 030/050.
 21. Shakespeare DT, Boggild M, Young CA (2003): Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev:CD001332.
 22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Extrakt aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol). [Zugriff: 26.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1953/2012-06-21_AM-RL-XII_Extrakte%20aus%20Cannabis_TrG.pdf.
 23. Etges T, Karolia K, Grint T, Taylor A, Lauder H, Daka B, et al. (2016): An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland who have been prescribed Sativex® (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray. Therapeutics and Clinical Risk Management; 12:1667-75.

24. Günther J, Berlitt P (2015): Mittel zur Behandlung der multiplen Sklerose. In: Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2015. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 799-817.
25. Günther J, Berlitt P (2016): Mittel zur Behandlung der multiplen Sklerose. In: Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 561-75.
26. Günther J, Berlitt P (2017): Mittel zur Behandlung der multiplen Sklerose. In: Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 571-87.
27. Robert Koch Institut (RKI) (2010): Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Heft 50 Schizophrenie. [Zugriff: 21.11.2017]. URL: <http://www.gbe-bund.de/pdf/Schizophrenie.pdf>.
28. Godemann F, Blittersdorf K, Poschenrieder M, Klinitz H, Hauth I, Gutzmann H (2010): [Guideline compliance in the treatment of schizophrenic patients. Introduction of a computer-assisted treatment pathway]. (Leitlinienkonformität in der Behandlung schizophrener Patienten. Einführung eines IT-gestützten Behandlungspfades.). Nervenarzt; 81:584-93.
29. Wright S, Vachova M, Novakova I (2013): The effect of long-term treatment with a prescription cannabis-based THC:CBD oromucosal spray on cognitive function and mood: a 12 month double blind placebo-controlled study in people with spasticity due to multiple sclerosis (Abstracts of ECTRIMS). Multiple Sclerosis; 19(11 Suppl):572-73.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sativex[®] wird angewendet zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.

Sativex[®] ist ausschließlich für die Anwendung in der Mundhöhle vorgesehen und ist als Zusatzbehandlung zu der vom Patienten bereits angewendeten antispastischen Medikation vorgesehen.

Die Behandlung muss von einem Arzt mit Fachwissen über die Behandlung dieser Patientengruppe begonnen und überwacht werden.

Erwachsene

Die Sprühflasche vor der Anwendung schütteln. Das Spray sollte an verschiedenen Stellen des Mundhöhlenbereichs angewendet werden und die Stelle der Anwendung jedes Mal geändert werden. Patienten sollten darüber informiert werden, dass es bis zu zwei Wochen dauern kann, bis die optimale Dosierung gefunden wird und dass Nebenwirkungen während dieser Zeit auftreten können; am häufigsten sind Schwindelgefühle. Diese Nebenwirkungen sind üblicherweise schwach und klingen nach einigen Tagen ab. Ärzte sollten jedoch erwägen, die aktuelle Dosierung beizubehalten, die Dosierung zu reduzieren oder die Behandlung zumindest zeitweise je nach Schwere und Intensität zu unterbrechen.

Die Anwendung von Sativex[®] in Verbindung mit Mahlzeiten sollte möglichst standardisiert erfolgen, um Schwankungen in der Bioverfügbarkeit zu minimieren. Darüber hinaus können der Beginn oder das Absetzen einer begleitenden Behandlung mit anderen Arzneimitteln eine erneute Titrierung der Dosis erfordern.

Titrationsphase:

Um die optimale Dosis zu erreichen, wird eine Titrationsphase benötigt. Die Anzahl und der Zeitpunkt der Sprühstöße ist von Patient zu Patient unterschiedlich.

Die Anzahl der Sprühstöße sollte entsprechend des tabellarischen Schemas der Fachinformation (Tabelle 3-27) jeden Tag erhöht werden.

Tabelle 3-27: Titrationsschema nach Fachinformation

Tag	Anzahl der Sprühstöße am Morgen	Anzahl der Sprühstöße am Abend	Gesamtanzahl der Sprühstöße am Tag
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Die Nachmittags-/Abenddosierung sollte zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen 16 Uhr und der Bettruhe genommen werden. Wenn die Morgendosierung eingenommen wird, sollte sie zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen Aufwachen und Mittag genommen werden. Der Patient kann die Dosis schrittweise um einen Sprühstoß pro Tag erhöhen auf höchstens 12 Sprühstöße pro Tag, bis eine optimale Linderung der Symptome erreicht ist. Zwischen den Sprühstößen sollten Abstände von mindestens 15 Minuten liegen.

Erhaltungsphase:

Nach der Titrationsphase sollten Patienten die optimale erreichte Dosis beibehalten. Die mittlere Dosis für Patienten mit Multipler Sklerose bei klinischen Studien beträgt acht Sprühstöße pro Tag. Sobald die optimale Dosis erreicht wurde, können Patienten die Dosen je nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit über den Tag verteilen. Retitration nach oben oder nach unten kann angemessen sein, wenn sich der Zustand des Patienten oder die Begleitmedikation ändert oder wenn störende Nebenwirkungen auftreten. Dosen über 12 Sprühstöße pro Tag werden nicht empfohlen.

Bewertung des Arztes

Vor Beginn der Behandlung sollte eine gründliche Einschätzung der Schwere von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen und des Ansprechens auf eine andere herkömmliche antispastische Arzneimitteltherapie erfolgen. Sativex® ist nur für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik indiziert, die mangelhaft auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben. Das Ansprechen des Patienten auf Sativex® sollte nach vier Wochen Behandlung überprüft werden. Falls keine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen während dieses Anfangstherapieversuchs beobachtet wird, sollte die Behandlung beendet werden. In den klinischen Studien wurde dies als eine Mindestverbesserung von 20 % von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen auf einer vom Patienten mitgeteilten Bewertungsskala von 0-10 definiert. Der Nutzen der Langzeitbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen neu bewertet werden.

Kinder

Sativex® wird zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da nicht ausreichend Daten zur Sicherheit und zur Wirksamkeit vorliegen.

Ältere Menschen

Es wurden keine speziellen Studien zu älteren Patienten durchgeführt, obwohl Patienten bis zu einem Alter von 90 Jahren an den klinischen Studien teilgenommen haben. Da ältere Menschen jedoch anfälliger dafür sein können, Nebenwirkungen im Zentralnervensystem zu entwickeln, sollte besonders auf die persönliche Sicherheit geachtet werden, etwa bei der Zubereitung von warmen Mahlzeiten und Getränken.

Patienten mit erheblicher Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine Studien für Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung vor. Allerdings kann in diesen Teilpopulationen die Wirkung von Sativex® übermäßig verstärkt oder verlängert sein. Es wird bei dieser Patientengruppe eine regelmäßige klinische Bewertung durch einen Arzt mit Erfahrung empfohlen.

Gegenanzeigen

Sativex® ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit Überempfindlichkeit auf Cannabisextrakte oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- mit einer bekannten oder vermuteten Anamnese oder Familienanamnese von Schizophrenie oder einer anderen psychotischen Krankheit; Anamnese von schwerer Persönlichkeitsstörung oder einer anderen erheblichen psychiatrischen Störung mit

Ausnahme von einer Depression, die mit ihrem zugrundeliegenden Zustand in Verbindung steht.

- die stillen (in Hinblick auf die beachtlichen Mengen von Cannabinoiden, die in der Muttermilch wahrscheinlich enthalten sein können, und die möglichen Entwicklungsstörungen bei Kindern).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwache oder mäßige Schwindelanfälle werden häufig berichtet. Dies tritt am häufigsten in den ersten Wochen der Behandlung auf.

Sativex[®] wird zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da nicht ausreichend Daten zur Sicherheit und zur Wirksamkeit vorliegen.

Änderungen der Pulsfrequenz und des Blutdrucks wurden nach der Einführung der Anfangsdosis beobachtet, so dass Vorsicht während der Anfangsdosistitration dringend geboten ist. Bei der Verwendung von Sativex[®] wurden Ohnmachtsanfälle beobachtet. Die Anwendung von Sativex[®] bei Patienten mit einer schweren Herz-Kreislauf-Erkrankung wird nicht empfohlen. Bei der Anwendung von Sativex[®] bei gesunden Freiwilligen mit bis zu 18 Sprühstößen zweimal täglich gab es jedoch keine klinisch bedeutsamen Änderungen der QTC-, PR- oder QRS-Intervalldauer, Herzfrequenz oder des Blutdrucks.

Solange keine weiteren Informationen verfügbar sind, sollte bei der Behandlung von Patienten mit einer Anamnese von Epilepsie oder rezidiven Anfällen vorsichtig vorgegangen werden.

Psychiatrische Symptome wie Angst, Illusionen, Stimmungsschwankungen und paranoide Vorstellungen wurden während der Behandlung mit Sativex[®] berichtet. Diese sind wahrscheinlich das Ergebnis von vorübergehenden Effekten auf das ZNS und sind im Allgemeinen von mildem bis mäßigem Schweregrad und gut verträglich. Man kann davon ausgehen, dass sie nachlassen, wenn die Sativex[®] Medikation reduziert oder unterbrochen wird.

Desorientierung (oder Verwirrung), Halluzinationen und Wahnvorstellungen oder vorübergehende psychotische Reaktionen wurden ebenfalls berichtet und in einigen Fällen konnte ein Zusammenhang zwischen der Sativex[®] Anwendung und Suizidgedanken nicht ausgeschlossen werden. In allen diesen Fällen sollte die Anwendung von Sativex[®] sofort beendet und der Patient überwacht werden, bis das Symptom vollständig abgeklungen ist.

Es wurden keine speziellen Studien bei Patienten mit erheblicher Leber- oder Nierenfunktionsstörung durchgeführt. THC und CBD werden in der Leber verstoffwechselt. Ungefähr ein Drittel der Ursprungssubstanzen und ihrer Stoffwechselprodukte werden im Urin ausgeschieden (der Rest mit den Faeces). Etliche THC-Stoffwechselprodukte können psychoaktiv sein. Da die systemische Exposition und Wirkung von Sativex[®] von Leber- und Nierenfunktion abhängen, kann die Wirkung von Sativex[®] bei Patienten mit eingeschränkter

Leber- oder Nierenfunktion übermäßig verstärkt oder verlängert sein. Es wird bei diesen Patientengruppen eine regelmäßige klinische Bewertung durch einen Arzt mit Erfahrung empfohlen.

Sativex[®] enthält ungefähr 50 % V/V Ethanol. Jeder Sprühstoß enthält bis zu 0,04 g Ethanol. Ein kleines Glas Wein (125 ml) mit einem nominellen Ethanolgehalt von 12 % v/v enthält ungefähr 12 g Ethanol. Die meisten Patienten sprechen auf Dosierungen von bis einschließlich 12 Sprühstöße am Tag an, die weniger als 0,5 g Ethanol enthalten.

Es besteht das Risiko eines Anstiegs von Stürzen bei Patienten, deren Spastik reduziert wurde und deren Muskelstärke nicht ausreicht, um Haltung und Gang aufrechtzuerhalten. Zusätzlich zu einem erhöhten Sturzrisiko könnten die Nebenwirkungen von Sativex[®] im Zentralnervensystem, insbesondere bei älteren Patienten, eine Auswirkung auf verschiedene Aspekte der persönlichen Sicherheit haben, wie etwa bei der Zubereitung von Mahlzeiten und heißen Getränken.

Obwohl ein theoretisches Risiko besteht, dass es zu einer additiven Wirkung bei muskelrelaxierenden Wirkstoffen wie Baclofen und Benzodiazepinen kommt und dadurch das Risiko von Stürzen erhöht wird, wurde dies nicht bei klinischen Studien mit Sativex[®] beobachtet. Patienten sollten aber vor dieser Möglichkeit gewarnt werden.

Obwohl keine Wirkung auf die Fruchtbarkeit beobachtet wurde, ergab die Forschung bei Tieren, dass Cannabinoide die Spermatogenese beeinträchtigen. Weibliche gebärfähige Patienten und männliche Patienten mit einer gebärfähigen Partnerin sollten für eine verlässliche Verhütung über die Dauer der Therapie und drei Monate nach Beendigung der Therapie sorgen.

Patienten, die eine Anamnese von Suchtmittelmissbrauch haben, können eher dazu neigen, Sativex[®] ebenfalls zu missbrauchen.

Das abrupte Ende einer Langzeitbehandlung mit Sativex[®] hat nicht zu einem einheitlichen Muster oder Zeitprofil von entzugsartigen Erscheinungen geführt. Die wahrscheinliche Folge ist begrenzt auf vorübergehende Schlaf-, Gefühls- oder Appetitsstörungen bei manchen Patienten. Es wurde keine Erhöhung der täglichen Dosierung bei Langzeitanwendung beobachtet, und die von den Patienten selbst berichtete „Rauschwirkung“ war gering. Aus diesem Grund ist eine Abhängigkeit von Sativex[®] unwahrscheinlich.

Es wurden Nebenwirkungen berichtet, die mit der Art der Anwendung des Medikaments in Verbindung gebracht werden könnten. Reaktionen an der Anwendungsstelle bestanden hauptsächlich aus milden bis mäßigen stechenden Schmerzen zum Zeitpunkt der Anwendung. Zu den häufigen Reaktionen an der Anwendungsstelle gehören Schmerzen an der Anwendungsstelle, Schmerzen und Beschwerden im Mundbereich, Dysgeusie, Mundschleimhautaphthen und Glossodynie. Es wurden zwei Fälle von möglicher Leukoplakie beobachtet, aber keiner davon wurde histologisch bestätigt; ein dritter Fall stand nicht im Zusammenhang. Deshalb sollten Patienten, bei denen Beschwerden oder Aphthen an

der Anwendungsstelle des Medikaments auftreten, die Anwendungsstelle im Mund wechseln und sollten nicht weiterhin auf die Wunde oder entzündete Mundschleimhaut sprühen. Es sollte ebenfalls bei einer Langzeitanwendung eine regelmäßige Untersuchung der Mundschleimhaut durchgeführt werden. Falls Läsionen oder persistente Schmerzen auftreten, sollte die Medikation unterbrochen werden, bis die Symptome vollständig abklingen.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass im Falle von Auslandsreisen die Mitnahme dieses Medikaments in manchen Ländern illegal sein kann. Sie sollten dazu aufgefordert werden, vor der Reise den rechtlichen Status von Sativex[®] zu überprüfen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sativex[®] sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, außer die Vorteile der Behandlung überwiegen die möglichen Gefahren für den Fötus bzw. Embryo.

Stillzeit

Verfügbare Daten zur Pharmakodynamik und Toxizität bei Tieren haben gezeigt, dass Sativex[®] bzw. seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Da ein Risiko für das gestillte Baby nicht ausgeschlossen werden kann, ist Sativex[®] in der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

In Fertilitätsstudien bei Nagetieren wirkte sich die Behandlung mit Sativex[®] nicht auf die Fertilität der untersuchten Männchen oder Weibchen aus. Auch die Fertilität der Jungen wurde durch eine Behandlung der Mutter mit Sativex[®] nicht beeinträchtigt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sativex[®] kann zu Nebenwirkungen wie Schwindel und Schläfrigkeit führen, wodurch das Urteilsvermögen und die Ausführung von qualifizierten Aufgaben beeinträchtigt werden kann. Patienten sollten nicht fahren, Maschinen bedienen oder an gefährlichen Aktivitäten teilnehmen, falls sie eine erhebliche Wirkung auf das Zentralnervensystem wie Schwindel oder Schläfrigkeit erfahren. Patienten sollten sich darüber im Klaren sein, dass Sativex[®] in einigen Fällen zu Bewusstlosigkeit geführt hat.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die zwei Hauptbestandteile von Sativex[®], Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), werden vom Cytochrom-P450-Enzymsystem verstoffwechselt.

Die in vitro beobachtete inhibierende Wirkung von Sativex[®] auf die wichtigen CYP450-Enzyme CYP3A4 und CYP2C19 tritt bei Konzentrationen auf, die erheblich höher waren als

die Höchstwerte bei klinischen Studien. In Bezug auf CYP3A4-Risikosubstrate werden keine Wechselwirkungen erwartet.

Bei einer In-vitro-Studie mit 1:1 % (v/v) von pflanzlichen, arzneilich wirksamen Bestandteilen aus THC und CBD wurde keine bedeutsame Induktion von Cytochrom-P450-Enzymen bei CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Enzymen in menschlichen Hepatozyten bei Dosen von bis zu 1 µM (314 ng/ml) beobachtet.

Die Begleitbehandlung mit dem CYP3A4-Hemmer Ketoconazol führte zu einer Erhöhung von C_{max} und AUC von THC (1,2- bzw. 1,8-fach), seines Hauptmetabolits (3- bzw. 3,6-fach) und von CBD (2- bzw. 2-fach). Daher kann eine erneute Dosistitration erforderlich sein, wenn während der Behandlung mit Sativex® eine Begleitbehandlung mit CYP3A4-Hemmern (z.B. Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) begonnen oder beendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Nach der Behandlung mit dem CYP3A4-Induktor Rifampicin wurden Reduktionen von C_{max} und AUC von THC (40- bzw. 20-prozentige Reduktion), seines Hauptmetabolits (85- bzw. 87-prozentige Reduktion) und CBD (50- bzw. 60-prozentige Reduktion) beobachtet. Daher sollte eine Begleitbehandlung mit starken Enzyminduktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut) wann immer möglich vermieden werden.

Falls erforderlich, wird eine sorgfältige Dosistitration empfohlen, insbesondere während der ersten zwei Wochen, nachdem die Behandlung mit dem Enzyminduktor beendet wurde.

Vorsicht ist geboten bei Hypnotika, Sedativa und Arzneimitteln mit möglicherweise sedierender Wirkung, da es zu einer additiven Wirkung bei Sedierung und muskelrelaxierender Wirkung kommen kann.

Obwohl es nicht mehr Nebenwirkungen bei Patienten gab, die Anti-Spastik-Wirkstoffe mit Sativex® bereits anwenden, sollte bei der begleitenden Verwendung von Sativex® mit solchen Wirkstoffen vorsichtig umgegangen werden, da es zur Reduktion des Muskeltonus und der Muskelkraft kommen kann, was ein größeres Risiko von Stürzen zur Folge hat.

Bei Sativex® kann es zu Wechselwirkungen mit Alkohol kommen, wodurch die Koordination, Konzentration und die Fähigkeit zur schnellen Reaktion beeinträchtigt wird. Generell sollten alkoholische Getränke während der Anwendung von Sativex® vermieden werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosisänderung. Patienten sollten darüber informiert werden, dass bei Alkoholgenuß während der Behandlung mit Sativex® die additive Wirkung im ZNS ihre Verkehrstüchtigkeit und ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen und das Risiko von Stürzen erhöhen kann.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen [1].

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sativex[®] wurde in einem dezentralen Verfahren zugelassen, sodass kein Bewertungsbericht der **europäischen** Zulassungsbehörde (EMA) des zu bewertenden Arzneimittels vorliegt, es liegt jedoch ein Bewertungsbericht der nationalen Zulassungsbehörde (Bericht der MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, der vom BfArM anerkannt wurde) vor. Nach Angaben der Fachinformation (s. Punkt 11 „Verkaufsabgrenzung“) ist Sativex[®] verschreibungspflichtig und als Betäubungsmittel zu handhaben [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund des dezentralisierten Verfahrens (Decentralised Procedure, DCP) von Sativex[®] liegen keine im EPAR genannten Anforderungen vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen

Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur Risikominimierung beziehen sich auf die Inhalte des Abschnitts 4 (*Summary of the EU Risk Management Plan*) des Risk-Management-Plans (RMP) für Extrakt aus Cannabis sativa (Sativex®) aus dem Jahr 2010 [2].

Die G-BA Vorgaben erfordern eine Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem im Rahmen des Zulassungsverfahrens veröffentlichten EU-Risk-Management-Plans (s. kursiver Text). Entsprechend dieser Vorgaben sind in der folgenden Tabelle 3-28 die Angaben aus dem Jahr 2010 dargestellt (Sativex® ist bereits seit 2011 in Deutschland zugelassen). Einige im RMP vorgeschlagene Aktivitäten (Durchführung von einer Register- und einer Langzeitstudie) wurden seitdem bereits umgesetzt und sind abgeschlossen. Die entsprechenden Informationen sind als Fußnoten ergänzt. Die abgeschlossenen Risiko-Minimierungs-Aktivitäten sind auch im aktualisierten RMP von 2015 beschrieben [3].

Tabelle 3-28: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung, 2010

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz (PV) Aktivitäten	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung
Langzeitsicherheit in der klinischen Praxis (allgemein) - siehe unteren Abschnitt für die langfristige Anwendung	Aktive Suche nach neuen Sicherheitssignalen in der routinemäßigen Pharmakovigilanz. Formale, protokollierte Besprechungen zur Sicherheitsüberwachung werden als eine Frage der Unternehmenspraxis etabliert. Durchführung von regelmäßigen Schulungen in der Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen (UE) für Mitarbeiter aus Vertrieb und Marketing in Ländern, in denen Sativex® vermarktet wird. Routinemäßige Durchführung interner Audits durch die GW Pharmakovigilanz Abteilung. Die weltweite Sicherheitsdatenbank für Sativex® wird innerhalb von GW aufrechterhalten, sodass eine zuverlässige Einbindung neuer Sicherheitsdaten in die bestehenden Daten gegeben ist und die Notwendigkeit für den Abgleich zwischen den Datenbanken reduziert ist. Die GW-Routine PV-Anlagen sind ausführlicher in Abschnitt 2.1 beschrieben Patientenregisterstudien werden in Großbritannien und/oder Spanien etabliert (siehe Anhang 5). Die Analysen der Ergebnisse	Abschnitt 4.2 der Fachinformation zeigt an, dass die Behandlung von einem Arzt mit Fachwissen über die Behandlung dieser Patientengruppe begonnen und überwacht werden muss. Abschnitt 4.1 der Fachinformation gibt an, dass die Behandlung bei Patienten abgebrochen werden sollte, die keine hinreichende Verbesserung innerhalb von 4 Wochen aufzeigen. Abschnitt 4.1 gibt an, dass der Patient während der Behandlung unter der anhaltenden Aufsicht eines Arztes ist, der über Fachwissen zur Behandlung dieser Patientengruppe verfügt.

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz (PV) Aktivitäten	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung
	werden mindestens zweimal jährlich von einem unabhängigen Sicherheitsbeirat überprüft und an die MHRA und AEMPS gemeldet. ¹⁷ Randomisierte kontrollierte Langzeitexpositionsstudie (siehe Anhang 5). ¹⁸	
Psychiatrische Effekte - Psychiatrische Morbidität; Stimmungsschwankungen; langfristige psychiatrische Wirkungen (Psychosen, insbesondere organische Psychose)	Routine PV-Aktivitäten (siehe oben). Patientenregisterstudien (siehe Anhang 5). Die Analysen der Ergebnisse werden mindestens zweimal jährlich von einem unabhängigen Sicherheitsbeirat überprüft. Psychiatrische Morbidität ist ein spezifischer Zielparameter in dieser Studie. ¹⁹ Randomisierte kontrollierte Langzeitexpositionsstudie (siehe Anhang 5). ²⁰	Abschnitt 4.3 der Fachinformation gibt an, dass Sativex® kontraindiziert ist bei Patienten mit einer bezeichnenden oder familiären Geschichte einer psychiatrischen Erkrankung.
Effekte des zentralen Nervensystems Gedächtnisverlust	Routine PV-Aktivitäten (siehe oben). Beachten Sie, dass kognitive Beeinträchtigungen ein Teil des natürlichen Krankheitsverlaufes sind. Patientenregisterstudie (siehe Anhang 5). Die Analysen der Ergebnisse werden mindestens zweimal jährlich von einem unabhängigen Sicherheitsbeirat überprüft. ²¹ Randomisierte kontrollierte Langzeitexpositionsstudie (siehe Anhang 5) mit	

¹⁷ Entsprechend dem RMP wurde eine Patientenregisterstudie durchgeführt. Es wurden Patienten aus Großbritannien, Deutschland und der Schweiz eingeschlossen. Es wurden keine neuen Sicherheitsaspekte in Bezug auf Sativex® beobachtet [4].

¹⁸ Es handelt sich um die Studie GWMS1137, die planmäßig durchgeführt und inzwischen auch abgeschlossen wurde: Negative Effekte auf die Stimmung oder die kognitiven Leistungen (Gedächtnisverlust) durch die Behandlung mit Sativex® wurden **nicht** beobachtet [4].

¹⁹ Entsprechend dem RMP wurde eine Patientenregisterstudie durchgeführt. Es wurden Patienten aus Großbritannien, Deutschland und der Schweiz eingeschlossen. Es wurden keine neuen Sicherheitsaspekte in Bezug auf Sativex® beobachtet [4].

²⁰ Es handelt sich um die Studie GWMS1137, die planmäßig durchgeführt und inzwischen auch abgeschlossen wurde: Neue Sicherheitsrisiken bei der Behandlung mit Sativex® wurden **nicht** beobachtet [5].

²¹ Entsprechend dem RMP wurde eine Patientenregisterstudie durchgeführt. Es wurden Patienten aus Großbritannien, Deutschland und der Schweiz eingeschlossen. Es wurden keine neuen Sicherheitsaspekte in Bezug auf Sativex® beobachtet [4].

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz (PV) Aktivitäten	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung
	dem primären Endpunkt „kognitive Beeinträchtigung“. ²²	
Suizid und Suizidgedanken	Routine PV-Aktivitäten. Patientenregisterstudie (siehe Anhang 5). Die Analysen der Ergebnisse werden mindestens zweimal jährlich von einem unabhängigen Sicherheitsbeirat überprüft. Suizidgedanken (und Suizid) sind spezifische Zielparameter in dieser Studie. Randomisierte kontrollierte Langzeitexpositionsstudie (siehe Anhang 5) mit dem primären Endpunkt kognitive Beeinträchtigung.²³	
Erhöhtes Risiko für Stürze	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten. Man beachte, dass die Multiple Sklerose mit einem erhöhten Risiko von Stürzen verbunden ist. Die Patientenregisterstudie (Anhang 5) erfasst und analysiert „Stürze“ als gezielten Endpunkt.²⁴	Abschnitt 4.4 der Fachinformation verweist zweimal auf das theoretische Risiko einer Erhöhung der Stürze. In Abschnitt 4.5 der Fachinformation wird dies wiederholt.
Missbrauch, Sucht, Toleranz	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten. Eine sorgfältige Abstimmung von Medikamentenkonsum mit Rückläufern in klinischen Studien ist eine Frage der Routine für GW. Durch das UK Home Office werden Aufzeichnungen von einem "Schwarzmarkt" im Hinblick auf Sativex[®] entwickelt. Wir überwachen die Web-Seiten, wo potenzieller Missbrauch von rezeptpflichtigen Arzneimitteln angesprochen wird (d. h. www.bluelight.ru).	Abschnitt 4.4 der Fachinformation lenkt die Aufmerksamkeit auf die Tatsache, dass das Risiko der Abhängigkeit von Sativex[®] gering ist. Dennoch wird die Nutzungsstruktur und ob das Arzneimittel gestohlen, missbraucht oder umgeleitet wurde von GW aktiv überwacht.

²² Es handelt sich um die Studie GWMS1137, die planmäßig durchgeführt und inzwischen auch abgeschlossen wurde: Neue Sicherheitsrisiken bei der Behandlung mit Sativex[®] wurden **nicht** beobachtet [5].

²³ Es handelt sich um die Studie GWMS1137, die planmäßig durchgeführt und inzwischen auch abgeschlossen wurde: Negative Effekte auf die Stimmung oder die kognitiven Leistungen (Gedächtnisverlust) durch die Behandlung mit Sativex[®] wurden **nicht** beobachtet [4].

²⁴ Entsprechend dem RMP wurde eine Patientenregisterstudie durchgeführt. Es wurden Patienten aus Großbritannien, Deutschland und der Schweiz eingeschlossen. Es wurden keine neuen Sicherheitsaspekte in Bezug auf Sativex[®] beobachtet [4].

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz (PV) Aktivitäten	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung
	Die Patientenregisterstudie stellt Fragen, die ein sich veränderndes Muster der Toleranz des Arzneimittelkonsums anzeigt. ²⁵	
Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.	Routine PV-Aktivitäten. Das Auftreten von Verkehrsunfällen ist eine spezielle Frage in der Patientenregisterstudie. ²⁶	Aufnahme in Abschnitt 4.7 gibt an, dass Patienten nicht fahren dürfen, wenn sie Nebenwirkungen erfahren.
Entzugerscheinungen	Routine PV-Aktivitäten. Ein Follow-up-Besuch erfolgt nach Medikamentenabsetzung in allen klinischen Studien zu Sativex [®] , sodass eine Überprüfung der unerwünschten Ereignisse für Entzugerscheinungen es zulässt. Wenn Sativex [®] nach einer langen Zeit der Behandlung plötzlich gestoppt wird, wird das Auftreten von UEs als Teil des formellen klinischen Studienverfahrens und das Profil der UE im Vergleich zu den veröffentlichten Kriterien für eine Cannabisentzugerscheinung überwacht. Dies wird in den langfristigen kontrollierten Studie durchgeführt und in Anhang 5 beschrieben.	
Unvorhergesehene UE nach der Verwendung bei Kindern und Jugendlichen	Patientenregister zeichnen das Geburtsdatum aller Patienten auf, die Sativex [®] verschrieben bekommen haben, und die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes. Die Fachinformation weist darauf hin, dass Sativex [®] nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen wird. Ein pädiatrischer Plan wurde genehmigt.	
Unvorhergesehene UE nach der Verwendung bei älteren Menschen	Routine PV-Aktivitäten.	

²⁵ Entsprechend dem RMP wurde eine Patientenregisterstudie durchgeführt. Es wurden Patienten aus Großbritannien, Deutschland und der Schweiz eingeschlossen. Es wurden keine neuen Sicherheitsaspekte in Bezug auf Sativex[®] beobachtet [4].

²⁶ Entsprechend dem RMP wurde eine Patientenregisterstudie durchgeführt. Es wurden Patienten aus Großbritannien, Deutschland und der Schweiz eingeschlossen. Es wurden keine neuen Sicherheitsaspekte in Bezug auf Sativex[®] beobachtet [4].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Vor einer dauerhaften Behandlung mit Sativex[®] muss das positive Ansprechen auf die Therapie in einem 4-wöchigen Therapieversuch mit Sativex[®] festgestellt werden [1].

Vor Beginn der Behandlung sollte eine gründliche Einschätzung der Schwere von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen und des Ansprechens auf eine andere herkömmliche antispastische Arzneimitteltherapie erfolgen. Sativex[®] ist nur für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik indiziert, die mangelhaft auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben. Das Ansprechen des Patienten auf Sativex[®] sollte nach vier Wochen Behandlung überprüft werden. Falls keine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik in Verbindung stehenden Symptomen während dieses Anfangstherapieversuchs beobachtet wird, sollte die Behandlung beendet werden. Darüber hinaus können der Beginn oder das Absetzen einer begleitenden Behandlung mit anderen Arzneimitteln eine erneute Titrierung der Dosis erfordern. Der Nutzen der Langzeitbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen neu bewertet werden.

Das abrupte Ende einer Langzeitbehandlung mit Sativex[®] hat nicht zu einem einheitlichen Muster oder Zeitprofil von entzugsartigen Erscheinungen geführt. Die wahrscheinliche Folge ist begrenzt auf vorübergehende Schlaf-, Gefühls- oder Appetitsstörungen bei manchen Patienten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Sativex[®] ist als Dauertherapie nur für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen anzuwenden.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es erfolgte eine gezielte Überprüfung der aktuellen Fachinformation sowie der regulatorischen Zulassungsdokumente zu Sativex®. Ferner wurde überprüft, welche Maßnahmen zur Risikominimierung bereits abgeschlossen sind und die aktuelle Version des RMP ergänzend herangezogen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Almirall Hermal GmbH (2010): Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle; Fachinformation. Stand: März 2015 [Zugriff: 17.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. GW Pharmaceuticals (2010): Risk Management Plan for Sativex® Version 1.0 [VERTRAULICH].
3. GW Pharmaceuticals (2015): Risk Management Plan for Sativex, Version 3.0 (Issue Date 15 June 2015) [VERTRAULICH].
4. Etges T, Karolia K, Grint T, Taylor A, Lauder H, Daka B, et al. (2016): An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland who have been prescribed Sativex® (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray. *Therapeutics and Clinical Risk Management*; 12:1667-75.
5. Vachova M, Novotna A, Mares J, Talab R, Fiedler J (2014): A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study of Effect of Long-Term Sativex® Treatment on Cognition and Mood of Patients with Spasticity Due to Multiple Sclerosis. *Journal of Multiple Sclerosis*; 1(2):122-9.